

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. W. Oelkers

**»Pharmakokinetik und Darmflora-
Veränderungen bei einwöchiger Applikation
von Cefadroxil und Cefaclor«**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Barbara Hampel
aus Kappeln/Schlei**

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. W. Oelkers

"Pharmakokinetik und Darmflora-Veränderungen bei
einwöchiger Applikation von Cefadroxil und Cefaclor"

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Hampel
aus Kappeln/Schlei

1. Referent: Prof. Dr. med. H. Lode
2. Referent: Prof. Dr. med. M. Alexander

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30.11.1984

1.	EINLEITUNG.....	6
1.1	Historischer Abriß.....	6
1.2	Isolierung und chemische Struktur.....	6
1.3	Orale Cephalosporinderivate.....	8
1.4	Wirkungsmechanismus.....	13
1.5	Fragestellung.....	14
2.	MATERIAL UND METHODIK.....	16
2.1	Probanden.....	16
2.2	Versuchsanordnung und Ablauf.....	16
2.2.1	Pharmazeutische Zubereitungen.....	18
2.2.2	Gewinnung des Untersuchungsmaterials.....	19
2.3	Bestimmung der Cephalosporinkonzentrationen.....	20
2.3.1	Beschreibung des Bioassays.....	21
2.3.2	Methodenkritik.....	25
2.3.3	Vorversuche.....	27
2.3.4	Hauptversuche.....	27
2.4	Pharmakokinetik.....	29
2.4.1	Vorstellung des Modells.....	29
2.4.2	Berechnung der Konstanten.....	32
2.5	Statistische Auswertung.....	34
2.6	Mikrobiologische Stuhluntersuchungen.....	34
2.6.1	Versuchsanordnung und Ablauf.....	34
2.6.2	Methode der mikrobiologischen Stuhlverarbeitung.....	35
2.6.3	Bearbeitung der Stuhlproben.....	35
2.6.4	Nährböden.....	35
2.6.5	Keimzahlbestimmung und Differenzierung.....	38
2.6.6	Resistenzbestimmung.....	39

3.	ERGEBNISSE.....	40
3.1	Cefadroxil.....	40
3.1.1	Pharmakokinetik.....	40
3.1.2	Mehrfache Gabe.....	43
3.2	Mikrobiologie.....	46
3.2.1	Cefadroxil und Gesamtkeimzahl.....	46
3.2.2	Qualitative Veränderungen der Stuhlflora während der Behandlung mit Cefadroxil.....	46
3.3	Verträglichkeit.....	47
3.4	Cefadroxil (2 x 1,0 g).....	49
3.4.1	Pharmakokinetik.....	49
3.4.2	Mehrfache Gabe.....	52
3.5	Cefaclor.....	53
3.5.1	Pharmakokinetik.....	53
3.5.2	Mehrfache Gabe.....	55
3.6	Mikrobiologie.....	57
3.6.1	Cefaclor und Gesamtkeimzahl.....	57
3.6.2	Stuhlflora während Cefaclor-Einnahme.....	58
3.7	Verträglichkeit.....	59
3.8	Vergleich Cefadroxil/Cefaclor.....	60
4.	DISKUSSION.....	62
4.1.1	Gastrointestinale Resorption von Pharmaka...	62
4.1.2	Bioverfügbarkeit, "bioavailability".....	64
4.2	Diskussion der mikrobiologischen Daten.....	67
4.2.1	Cefadroxil.....	67
4.2.2	Cefaclor.....	69
4.3	Diskussion der kinetischen Daten.....	71
4.3.1	Besprechung der pharmakokinetischen Parameter.....	71
4.3.2	Cefadroxil.....	72
4.3.3	Urinrecovery.....	75
4.3.4	Cefaclor.....	76
4.3.5	Urinrecovery.....	79

4.4	Proteinbindung.....	79
4.4.1	Cefadroxil.....	80
4.4.2	Cefaclor.....	80
4.5	Mikrobiologische Veränderungen der Darmflora.....	81
4.5.1	Allgemein.....	81
4.5.2	Standard-Antibiotika.....	82
4.5.3	Cephalosporine.....	84
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	87
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	90
7.	ANHANG: Tabellen 1-33	

1. EINLEITUNG

1.1 Historischer Abriß

Paul Ehrlich prägte 1906 den Begriff "Chemotherapie". Wenige Jahre später legte er die Grundprinzipien dieser Behandlungsmethode umfassend dar und wies bereits auf Risiken wie Resistenzentwicklung und Selektion hin (25). Er definierte die antibakterielle Chemotherapie als eine "monokausale, gegen den Erreger gerichtete Behandlung, und zwar mit Substanzen, die eine selektive und direkte Wirkung auf die Bakterienzelle haben".

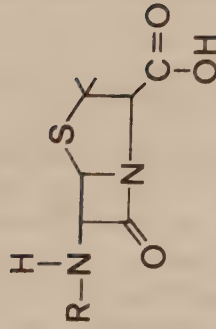
Eine Unterscheidung zwischen synthetisch hergestellten "Chemotherapeutika" und biologisch gebildeten "Antibiotika" ist heute nicht mehr üblich.

Als erstes Antibiotikum war 1941 das Penicillin G verfügbar. Ein wesentlicher Nachteil des Penicillins, nämlich sein schmales Wirkungsspektrum, bewirkte eine intensive Suche und Forschung nach anderen Antibiotika mit einem erweiterten Spektrum, vor allem im Bereich der gram-negativen Keime.

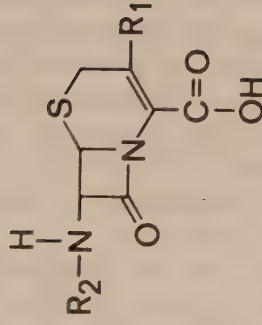
1.2. Isolierung und chemische Struktur

Bereits 1945 wurde von G. Brotzu aus einem auf Sardinien gefundenen Pilz-Stamm von *Cephalosporium acremonium* eine antibakterielle Aktivität ähnlich dem Wirkungsspektrum des Penicillins nachgewiesen (15). Nach ersten Erfolgen in vitro isolierte die Arbeitsgruppe um Abraham (1, 88) drei antibakteriell wirksame Verbindungen aus dem Nährboden des Fadenpilzes. Der wichtigste Bestandteil des Substanzgemisches wurde Cephalosporin C genannt. Wegen der recht schwachen antibakteriellen Aktivität war ein therapeutischer Einsatz dieses Cephalosporins wenig sinnvoll.

Erst 1962 gelang es Chauvette und Mitarbeitern durch einen synthetischen Anteil, die penicillinähnliche Substanz zu



6 - Aminopenicillansäure



7 - Aminocephalosporansäure

Abbildung 1: Grundgerüste der β -Lactamantibiotika

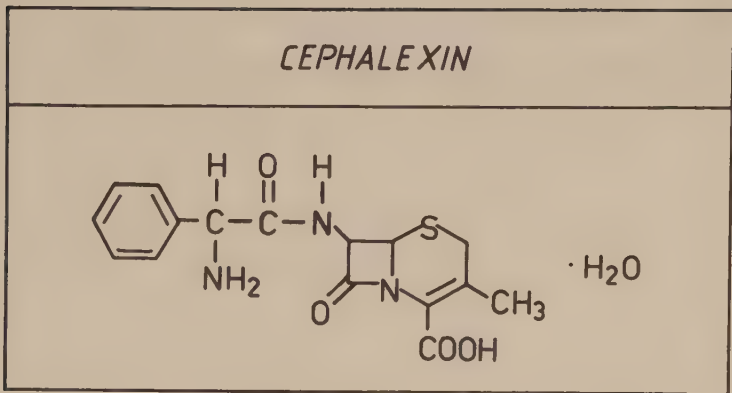
verbessern (17). Seitdem besteht die 7-Aminocephalosporansäure (7-ACS) als Synthesearbeitsgangsstoff zur Verfügung (Abb. 1). Durch Acylierungsreaktionen lassen sich aus der antimikrobiell schwach wirksamen 7-ACS hochaktive Cephalosporinantibiotika herstellen, die sich durch folgende Eigenschaften auszeichnen:

1. Geringe Toxizität bei penicillinähnlicher Struktur und analogem Wirkungsmechanismus wie Penicillin G.
2. Breites Wirkungsspektrum gegenüber gram-positiven und der Mehrzahl der gram-negativen Bakterien.
3. Weitgehende Stabilität gegenüber den β -Lactamasen verschiedener Erreger.
4. Fehlende oder nur geringe Parallelsensibilität für penicillinallergische Patienten.

Aus den Erfahrungen, die bei der Synthese mehrerer tausend Derivate der 7-ACS gewonnen wurde, lassen sich folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten: Änderungen der antibakteriellen Aktivität ergeben sich bei Abwandlung des Substituenten am C7 des Cephalosporinkernes. Modifikation des Restes am Kohlenstoffatom C3 des Grundkörpers beeinflussen dagegen eher das pharmakokinetische Verhalten eines Cephalosporinderivates (35).

1.3 Orale Cephalosporinderivate

Obwohl der β -Lactamring aller Cephalosporine, im Gegensatz zu dem der Penicilline, nicht durch die Magensäure gespalten wird, erfolgt bei den meisten Derivaten nach oraler Gabe keine Resorption. Das erste, 1965 synthetisierte, oral anwendbare Derivat - Cephaloglycin - wies nur ungenügende pharmakokinetische Eigenschaften auf: Resorption ca. 25%, Urin-Recovery ca. 10% (86). Wenig später wurde Cephalexin synthetisiert, Desacetoxy-cephaloglycin, das eine Resorptionsquote und Urin-Recoveryrate von über 90% aufwies (Abb. 2).



CHEM. BEZEICHNUNG: 7-(D- α -amino- α -phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure

SUMMENFORMEL : C₁₆H₁₇N₃O₄S · H₂O

KRISTALLFORM : Monohydrat

MOLEKULARGEWICHT : 365,4

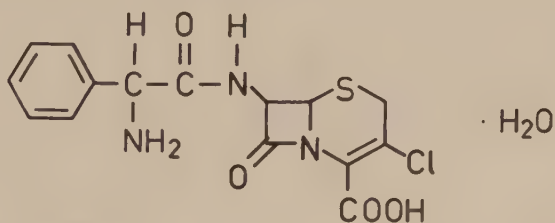
Abbildung 2: Chemische Bezeichnung und Formeln von Cephalexin

Beim Cefaclor wurde die C3-Methylgruppe des Cephalexins durch Chlor ersetzt. Dadurch ergaben sich verbesserte mikrobiologische Eigenschaften; allerdings verringerte sich mit dem elektronegativen Substituenten die chemische Stabilität des Moleküls.

Beim Cefadroxil ist eine Hydroxylgruppe in para-Stellung des Phenylglycinringes im Cephalexinmolekül eingeführt. Hinsichtlich der antibakteriellen Aktivität bestehen zum Cephalexin kaum Unterschiede.

Beide Substanzen, Cefadroxil und Cefaclor, wurden 1980 als Panoral^R (Cefaclor) und Bidocef^R (Cefadroxil) auf dem bundesdeutschen Arzneimittelmarkt zugelassen (Abb. 3 und 4).

CEFACLO



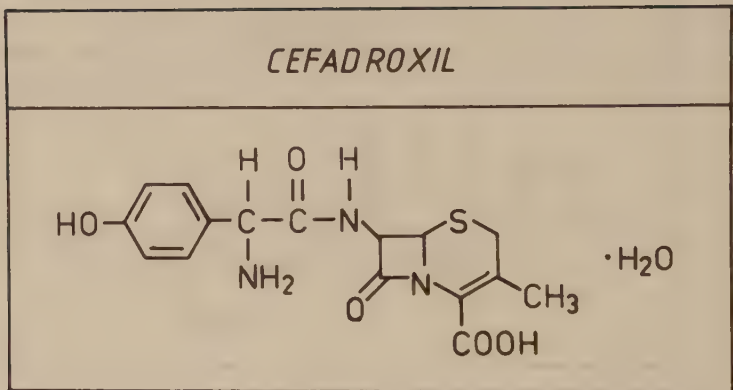
CHEM. BEZEICHNUNG: 7-(D- α -amino- α -phenylacetamido)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure

SUMMENFORMEL : $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

KRISTALLFORM : Monohydrat

MOLEKULARGEWICHT : 385,8

Abbildung 3: Chemische Bezeichnung und Formeln von Cefaclor



CHEM. BEZEICHNUNG: 7-(D- α -amino- α -[4-hydroxyphenyl]acetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure

SUMMENFORMEL : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

KRISTALLFORM : Monohydrat

MOLEKULARGEWICHT : 381,4

Abbildung 4: Chemische Bezeichnung und Formeln von Cefadroxil

1.4 Wirkungsmechanismus

Für Penicilline und verwandte Antibiotika einschließlich der Cephalosporine wird ein einheitlicher Wirkungsmechanismus angenommen. Sie greifen in die Peptidoglykan-Synthese der Bakterienzellwand ein und verhindern dadurch das bakterielle Wachstum. Die Arbeitsgruppe von Spratt et al. (112) konnte 1975 und 1977 erstmals Penicillin-bindende Proteine (PBP's, bezeichnet mit Nr. 1a, 1b und 2-6) in *E. coli*-Membranen nachweisen. Nach dem heutigen Forschungsstand scheinen nur die PBP's 1a/1b, 2 und 3 eine Bedeutung als Angriffspunkt für β -Lactamantibiotika zu haben. PBP's 1a und 1b sind am Längenwachstum der Bakterienzellen beteiligt (114).

Cefsulodin ist eines der wenigen β -Lactamantibiotika, das primär auf dieses Protein einwirkt: Es bilden sich Sphäroblasten, gefolgt von einer schnellen Lyse der Bakterienzelle. Nur wenige β -Lactamantibiotika wirken primär durch Angriff auf PBP 2. Dieses Protein ist an der Formung und am Längenwachstum der Bakterienzelle beteiligt. Durch Inaktivierung des PBP 2 entstehen osmotisch stabile "Rundformen". Die kugelförmigen Zellen wachsen noch für einige Generationen weiter, bevor sie sich schließlich auflösen. Als Beispiel für eine Substanz, die sich an PBP 2 bindet, sei das Amidinopenicillin Mecillinam (in der Bundesrepublik nicht im Handel) angeführt (113). Der weitaus größte Teil der β -Lactamantibiotika greift das PBP 3 an, das maßgeblich an der Zellteilung ("Querwandbildung") beteiligt ist (20). Eine Septumbildung unterbleibt, und es entstehen typische Langformen (Filamente). Nach 4-6 Bakteriengenerationen kommt es zum Zusammenbruch der Bakterienstruktur, jedoch nicht zur Lyse. Dennoch ist auch die Filamentbildung ein wirksamer Abtötungsmechanismus für Bakterienzellen.

Diese neueren Forschungsergebnisse haben das Verständnis um den Wirkungsmechanismus der β -Lactamantibiotika erweitert. Bevor ein Penicillin- oder Cephalosporinmolekül sein Ziel, die PBP-Struktur an der Zellmembran, erreicht, muß es in vivo zunächst einmal eine Permeabilitätsbarriere - nämlich die Zellwand - durchdringen, die zudem noch mit Abwehrenzymen (β -Lactamasen) der Erreger durchsetzt sein kann. Die Affinität eines β -Lactamantibiotikums zu den Enzymen der Zellwandsynthese ist also nur ein Parameter, der unter in vivo Verhältnissen zur Wirksamkeit der Substanz beiträgt.

1.5 Fragestellung

Die Pharmakokinetik eines Chemotherapeutikums ist neben dessen mikrobiologischen Eigenschaften und Toxizität für die therapeutische Anwendung ausschlaggebend.

Das Schicksal eines Arzneistoffes im Organismus ist in der biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Literatur durch das ADME-System beschrieben worden: Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination (100). Baillard (2) verwendet das Akronym KADME um auszudrücken, daß die Kinetik der genannten Vorgänge von besonderer Bedeutung ist.

Neben der Kinetik nach einmaliger Applikation, die bei den beiden oralen Cephalosporinen - Cefadroxil und Cefaclor - in der Literatur hinreichend beschrieben ist, interessierte vor allem das kinetische Verhalten der beiden Substanzen über die gesamte Therapiedauer. Gibt es eine Kumulation bei mehrfacher Gabe? Sind Dosierung und Dosisintervall ausreichend? Wie ist die Verträglichkeit nach wiederholter Einnahme?

Die angesprochenen Aspekte veranlaßten uns, bei gesunden Probanden vergleichende kinetische Studien von Cefadroxil und Cefaclor über einen Zeitraum von 8 Tagen durchzuführen. Dieser Zeitraum wurde gewählt, weil eine 8-tägige Einnahme einer mittleren Behandlungsdauer entspricht und somit den therapeutischen Belangen der täglichen Praxis sehr nahe kommt.

Als weiterer Parameter zur Beurteilung dieser beiden Cephalosporine interessierte uns, inwieweit die Darmflora unter der Therapie beeinflußt wird. Dieser Punkt ist besonders bei oraler Gabe wichtig, da Resorptionsrate und Wirkstoffkonzentration im Darmlumen dabei eine wesentliche Rolle spielen (106).

Bislang wurde ein Einfluß von Cephalosporinen auf die Darmflora eher als gering angenommen und wegen fehlender Untersuchungen vorsichtig beurteilt (56, Knothe, persönliche Mitteilung). Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob eine Selektion primär resistenter Keime auftritt, was für Cephalosporine noch nicht genügend untersucht wurde, jedoch von anderen Antibiotika bekannt ist (54, 56, 106).

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Probleme experimentell und theoretisch behandelt werden:

1. die "single dose" Kinetik beider Substanzen,
2. die Kinetik sowie eine mögliche Kumulation nach wiederholter Gabe, die Verträglichkeit und
3. der Einfluß oraler Cephalosporinantibiotika auf die Darmflora, die Resistenzentwicklung unter der Therapie bzw. die Selektion primär resistenter Keime.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Probanden

Die Untersuchungen erfolgten bei 8 freiwilligen, gesunden Probanden, bei denen eine Penicillin- oder Cephalosporinallergie nicht bekannt war.

Die Testpersonen waren 4 Frauen und 4 Männer im Alter von 21-49 Jahren (im Mittel 33,8 Jahre) mit einem Körpergewicht von 46-81,5 kg (im Mittel 63,3 kg). Bei allen Probandinnen war eine Gravidität ausgeschlossen, bei 2 Probandinnen wurde die Einnahme von Ovulationshemmern abgesetzt, um eine eventuelle Beeinflussung der Kinetik des jeweiligen Cephalosporins zu vermeiden. Vor Beginn der Versuche wurde allen Probanden für folgende Laboruntersuchungen Blut abgenommen: Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombocyten, Gesamteiweiß sowie Serumelektrophorese, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Serumkreatinin sowie Natrium und Kalium. Zusätzlich wurde ein Harnstatus mit Sediment durchgeführt.

Die ermittelten Werte lagen bei allen Probanden im Normbereich. Nach Aufklärung über mögliche Risiken des Versuchs wurde von allen Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

2.2 Versuchsanordnung und Ablauf

1. Versuch: Cefadroxil

Die Einnahme von Cefadroxil erfolgte bei den 8 Probanden über 8 Tage. Die Tagesdosis betrug 3×1000 mg, appliziert im Abstand von 8 Stunden. Die morgendliche Dosis wurde am 1., 4. und 8. Tag nüchtern verabreicht. Das Frühstück war am 1., 4. und 8. Tag erst 2 Stunden nach der Einnahme erlaubt.

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Cefadroxil erfolgte am 1. und 8. Tag jeweils vor Applikation sowie nach 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 und 8 Stunden, am 4. Tag vor Einnahme sowie nach 0,5, 1,5, 4 und 8 Stunden.

Am 2., 3., 5. und 7. Tag erfolgten die Blutentnahmen vor der morgendlichen Dosis (8 h-Wert/Talspiegel) sowie 1,5 Stunden nach Einnahme. Am 8. Tag wurden erneut die in 2.1 angeführten Laboruntersuchungen durchgeführt. Parallel zur Bestimmung der Konzentrationen des Cephalosporins im Serum wurde Urin gesammelt zur Bestimmung der Konzentration und Berechnung der im Urin ausgeschiedenen Menge. Am 1. und 8. Tag wurde Urin über jeweils zwei 4-Stunden-Perioden gesammelt.

Im Rahmen der Versuchsdurchführung wurden Stuhlproben entnommen, und zwar 5 Tage und 1 Tag vor Beginn der Applikation, am 1., 2., 3., 5. und 8. Tag während sowie am 1., 2., 3. und 8 Tag nach der Medikation.

2. Versuch: Cefaclor

Nach vier Wochen erfolgte mit denselben 8 Probanden die Einnahme von Cefaclor über 8 Tage. Die Tagesdosis war wiederum 3 x 1000 mg, appliziert im Abstand von 8 Stunden. Die morgendliche Dosis wurde am 1., 4. und 8. Tag nüchtern verabreicht. Zwei Stunden nach Einnahme durften die Probanden frühstücken. Die Bestimmung der Serumkonzentrationen erfolgte am 1. und 8. Tag jeweils vor Applikation sowie nach 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4 und 6 Stunden, am 4. Tag vor Einnahme sowie nach 0,5, 1, 1,5 4 und 6 Stunden. Am 2., 3., 5. und 7. Tag fand eine Blutentnahme vor der morgendlichen Dosis (8 h-Wert/Talspiegel) sowie 1 Stunde nach Einnahme statt. Da bei Cefaclor die Spitzenspiegel nach ca. einer Stunde zu erwarten waren, wurde schon nach 1 Stunde Blut entnommen und nicht, wie beim Cefadroxil, nach 1,5 Stunden.

Am 8. Tag erfolgten wiederum die in 2.1 angeführten Laboruntersuchungen. Ebenso wurden am 1. und 8. Tag zur Bestimmung der Urin-Recovery jeweils zwei Urin-Sammelperioden angesetzt: von 0-4 und 4-8 Stunden.

Ebenfalls wurden während der Cefaclorgabe Stuhlproben an denselben Tagen wie bei Cefadroxil entnommen, um das Verhalten der Darmflora zu untersuchen.

3. Versuch: Cefadroxil

5 weitere freiwillige, gesunde Normalprobanden nahmen 2 x 1,0 g Cefadroxil über 8 Tage ein. Die Probanden (2 Frauen und 3 Männer im Alter von 26-43 Jahren (im Mittel 31 Jahre)) hatten ein Körpergewicht von 52-82 kg (im Mittel 66,5 kg). Bei den Probandinnen wurde eine Gravidität ausgeschlossen, Ovulationshemmer wurden nicht eingenommen.

Vor Beginn des Versuchs wurden ebenso wie bei den beiden vorangegangenen Versuchen die in 2.1 angeführten Laboruntersuchungen durchgeführt. Eine Penicillin- oder Cephalosporinallergie war nicht bekannt.

Die Tagesdosis von 2 x 1000 mg wurde in 12-stündigem Abstand appliziert. Die morgendliche Einnahme erfolgte am 1., 3. und 8. Tag nüchtern, gefrühstückt wurde 2 Stunden nach Einnahme. Serumkonzentrationsbestimmungen wurden am 1. und 8. Tag jeweils vor Einnahme sowie nach 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Stunden, am 3. Tag vor Applikation sowie nach 0,5, 1,5, 4 und 8 Stunden durchgeführt. Am 2., 4., 6. und 7. Tag erfolgten Entnahmen vor (12h-Wert) sowie 1,5 Stunden nach Einnahme. Am 1. Tag wurden zwei Urin-Sammelperioden angesetzt: von 0-6 und von 6-12 Stunden. Gleichzeitige Stuhluntersuchungen wurden nicht durchgeführt.

2.2.1 Pharmazeutische Zubereitungen

Folgende Antibiotikachargen standen im Rahmen der Versuche für die Probanden zur Verfügung:

Cefadroxil: Oracéfal, Kapseln zu 500 mg, Lot 15013-E4,
Fa. Laboratories Bristol Paris
Dosis: 3 x 2 Kps./die bzw. 2 x 2 Kps./die

Cefaclor: Panoral^R
500 mg, Lot CT-3397- 8 A E - 420
Fa. Eli Lilly, Gießen
Dosis: 3 x 2 Kps./die

2.2.2 Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Blutproben: Zur Bestimmung der Cephalosporinkonzentrationen im Serum wurden jeweils ca. 6 ml Blut durch Punktion einer Armvene (10 ml-Einmalspritzen und Sterikan Einmalkanülen R Nr. 2 der Fa. Braun Melsungen) oder mittels Venofix Perfusionsbesteck (Fa. Braun Melsungen) nach Verwerfen der ersten 3 ml entnommen. Der vor der Einnahme des Antibiotikums am 1. Tag entnommene Leerwert diente zur Feststellung einer möglichen antibakteriellen Aktivität im Serum. Bei keinem Probanden wurde eine solche Aktivität nachgewiesen. Die Entnahmen erfolgten zu den in 2.2 angeführten Zeitpunkten.

Die Blutproben wurden maximal 60 Minuten in sterilen Kunststoffröhrchen (PPN 17/100, Fa. Greiner, Nürt.) im Kühlschrank (+4°C) 10 min bei 5000 U/min zentrifugiert. Das abpipettierte Serum wurde umgehend weiter verarbeitet, um eine Inaktivierung des Antibiotikums zu vermeiden.

Urinproben: Jeweils einen Tag vor den Versuchen sowie unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde eine Urinprobe von den Probanden zur Leerwertbestimmung abgegeben. Bei allen Probanden waren die Proben frei von antibakterieller Aktivität. Vor Einnahme der Kapseln mußten die Probanden ihre Blase entleeren. Dann wurde nach Applikation des Antibiotikums der Urin in 2 Perioden gesammelt. Für den 1. und 2. Versuch von 0-4 h sowie von 4-8 h am 1. und 8. Tag. Beim 3. Versuch umfaßten die Sammelperioden 0-6 und 6-12 Stunden am 1. Tag.

Am Ende des Versuchstages wurden die Mengen beider Sammelperioden gemessen und protokolliert. Es wurden jeweils ca. 8 ml Urin entnommen und zur Konzentrationsbestimmung weiterverarbeitet. Nach Ansetzen der Agarplatten wurden die Proben mit den frisch angesetzten Standardlösungen in sterilen Kunststoffröhrchen bei -20°C tiefgefroren, um eventuell bei schlecht ablesbaren Ergebnissen für eine Wiederholung der Konzentrationsbestimmung verwertbar zu sein.

2.3 Bestimmung der Cephalosporinkonzentrationen

Die Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen erfolgte im Agar-Diffusionstest (5, 96). Dieser Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde:

In eine mit Bakteriensporen oder vegetativen Keimen besäte Agarplatte werden mit einem Korkbohrer kreisrunde Löcher gestanzt, in die die Testlösung eingefüllt wird; anschließend erfolgt die Bebrütung der Platte über 18-20 Stunden.

Der Durchmesser der Wachstumshemmhöfe wird gemessen und durch Vergleich der Hemmhöfe der Testlösungen mit denen bekannter Standardlösungen die Konzentration ermittelt. Die Größe des Hemmhofes hängt zum einen von der Art des Antibiotikums, zum anderen von folgenden Faktoren ab:

- a) Von der absoluten Menge der Flüssigkeit, die in das Loch gebracht wird - bei randvoller Füllung ist der Hemmhof am größten.
- b) Von der Konzentration des Antibiotikums in der eingefüllten Flüssigkeit. Je höher ihr Gehalt an Wirkstoff ist, desto größer wird ihr Hemmhof.
- c) Von der Schichttiefe des Agars; ist bei gleicher Flüssigkeitsmenge und Wirkstoffkonzentration die Agarschicht dick, so bleibt der Hemmhof klein, ist sie dünn, so wird er groß.
- d) Von der Dichte der Einsaat; je dichter die Einsaat ist, desto schneller wird die Rasenbildung durch Bakterienkolonien erfolgen und desto kleiner werden die Hemmhöfe.

- e) Von der Vordiffusionszeit; mit der Verlängerung der Diffusionszeit vor Bebrüten der Platten nimmt der Hemmhofdurchmesser zu.

Weiterhin beeinflussen die Art des Testkeims und die Zusammensetzung des Agars, insbesondere sein pH und sein Elektrolytgehalt, die Größe der Hemmhöfe. Als Testkeime können Bakteriensproßen oder vegetative Keime benutzt werden. Wenn die antimikrobiellen Eigenschaften der zu untersuchenden Substanz es zulassen, werden Bakteriensproßen bevorzugt, weil sie problemloser zu verarbeiten sind. So läßt sich ein mit Sporen beimpfter Agar auf maximal $+70^{\circ}\text{C}$ erhitzen und damit gleichmäßig auf den Platten ausgießen als bei niedrigeren Temperaturen. Die wenig temperaturempfindlichen Sporen lassen sich auch ohne großen zahlenmäßigen Verlust tieffrieren. Ein Teststamm aus vegetativen Keimen ist dagegen sehr temperaturlabil und muß durch regelmäßiges Überimpfen gepflegt werden.

2.3.1 Beschreibung des Bioassays

Herstellung der Agarplatten

Bei dem verwendeten Agar handelte es sich um 1,5%igen Difco-Agar, der in jeweils 100 ml-Portionen, abgefüllt in Erlenmeyerkolben, zur Verfügung stand. Der Agar wurde in der Nährbodenküche des Hygiene-Instituts der FU Berlin hergestellt. Er setzte sich wie folgt zusammen:

1% Fleischextrakt	1% Pepton
1% Dextrose	95% Aqua dest.
1,5% Fadenagar	
0,3% NaCl	
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	
Der pH-Wert des Agarmediums war 7,4.	

Für die Beimpfung wurde der Agar 60 Minuten im Dampftopf bei 100°C verflüssigt und anschließend für 30 min im Wasserbad auf 65°C (*Bacillus subtilis*) bzw. 47-48°C (*Sarcina lutea*) abgekühlt. Für die nachfolgende Beimpfung mit *Bacillus subtilis* wurden 0,15 ml einer mit physiologischer Kochsalzlösung 1:20 verdünnten Sporensuspensionen des *Bacillus subtilis* ATCC 6633 - hergestellt aus einer Sporen-Stammsuspension mit $2,4 \times 10^7$ Sporen/ml NaCl (Fa. Schering AG, Berlin) - pro Agarportion gegeben. Der Testkeim *Bac. subtilis* erwies sich als günstig für die Serumkonzentrationen im mittleren bis höheren Konzentrationsbereich sowie für die Urinkonzentrationen.

Für die Bestimmung der niedrigen Serumkonzentrationen ($< 3,0$ mg/l) wurde *Sarcina lutea* ATCC 9341 als Testkeim eingesetzt. Als vegetativer Keim wurde er auf einer Blutagarplatte gezüchtet und in einer Übernachtskultur (Müller-Hinton-Bouillon, Difco, pH=7,4) über ca. 18 h bei 37°C jeweils frisch hergestellt. 0,3 ml dieser Suspension wurden unverdünnt zu 100 ml des verflüssigten Agars gegeben. Die Dichte der Beimpfung betrug pro ml Agar nach der Einsaat etwa 7500 *Bac. subtilis*-Sporen, bzw. 7500 *Sarcina lutea*-Keime.

Die Ausgießung der Platten

Die bei den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Testplatten aus Glas sind 250 x 250 mm groß, mit einem 2 cm hohen Rand und einem Deckel aus rostfreiem Stahl. Sie sind für 100 ml Nährboden genormt (Hersteller: Fa. Mast Diagnostica, Hamburg). Die Größe der Platten gewährleistet genÜgenden Lochabstand für 30 Proben. Somit stehen für 5 Standard- und 5 Testflüssigkeitsproben jeweils 3 Löcher zur Verfügung (Abb. 5). Die Platten wurden vor Benutzung bei 200°C im

S 1,56	●	S 3,125	S 12,5	S 6,25
●	S 2,5	●	●	●
●	S 6,25	S 1,56	●	S 12,5
●	●	●	S 2,5	S 3,125
S 3,125	S 12,5	S 6,25	●	S 1,56
●	S 2,5	●	●	●

● = Probe **S** = Standard

Abbildung 5: Verteilungsmuster von Untersuchungs- und Standardproben im dreifachen Ansatz auf einer Testplatte.

Autoklaven 90 Minuten sterilisiert. Die Ausgießung der Platten erfolgte auf einer justierten Marmorplatte. So ließ sich eine gleichmäßige Agarschichtdicke erreichen. Eine geringe Viskosität des Mediums, die durch hohe Ausgießtemperatur erreicht wurde, trug ebenso zu einer homogenen Verteilung des Agars auf der Platte bei. Eventuell auftretende Luftblasen ließen sich bei den mit *Bac. subtilis* beimpften Platten durch schnelles, kurzes Abflammen mit dem Bunsenbrenner beseitigen.

Nach 15-minütiger Erstarrung wurden die Platten zur besseren Verfestigung des Agars ca. 1 Stunde im Kühlschrank bei +4°C gelagert. Die mit *Sarcina lutea* beimpften Platten wurden vor der Kühllagerung, um ein Oberflächenwachstum zu unterdrücken, 10 min mit UV-Licht bestrahlt. Der Abstand zur Lichtquelle (22 W, Fa. B.A. Köhler AG, Sterilair, Fällanden-Zürich) betrug 56 cm. Das Ausstanzen der Löcher erfolgte mit einem ausgeglühten Metallkorkbohrer (Durchmesser 8,7 mm) in parallelen Reihen mit gleichem Abstand.

Die ausgestanzten Agarzylinder wurden mit einem abgeflamten Skalpell ausgehoben. Dabei war es wichtig, den Rand der Löcher nicht zu beschädigen und die angrenzende Agarschicht nicht anzuheben, da sonst ein Teil der Testflüssigkeit zwischen Agarschicht und Glasplatte hätte laufen können und damit der Konzentrationsbestimmung verloren gegangen wäre. Das zu untersuchende Material wurde nicht in gleichen Mengen, sondern so eingefüllt, daß das Material parallel zur Agaroberfläche abschließt (96). Dadurch ließen sich Diffusionsunterschiede aufgrund von Unregelmäßigkeiten in der Agarschicht ausgleichen. Das Flüssigkeitsvolumen betrug bei einer Agarschichtdicke von 1 mm ca. 0,1 ml. Nach Ansatz einer Platte blieben die Proben 30 min bei Zimmertemperatur zur Vordiffusion zugedeckt stehen. Anschließend erfolgte in ho-

horizontaler Position die Bebrütung bei 37°C über ca. 18-24 Stunden. Anschließend wurden die um die Stanzlöcher entstandenen Wachstumshemmhöfe optisch mittels eines "Leebrook Microbiological Zone Reader" (Fa. Leebrook, Scientific & Electronic Eng. Co. Ltd., Winchester, Hampshire, England) in zwei Durchmessern in cm abgelesen. Bei abweichenden Resultaten wurde der Mittelwert für die Konzentrationsbestimmung zugrunde gelegt. Der "Zone Reader" projiziert auf einem senkrechten Bildschirm ein ca. 7-fach vergrößertes erleuchtetes Bild der Hemmhöfe, so daß die Hemmhofdurchmesser mit großer Genauigkeit abgelesen werden können.

Die Konzentrationsbestimmung der Antibiotika im Agardiffusions-Lochtest erfolgt zeichnerisch. Für den Konzentrationsbereich von ca. 0,5 bis 50 mg/l besteht für die beiden untersuchten Cephalosporinantibiotika ein linearer Zusammenhang zwischen dem Hemmhofdurchmesser und dem Zehnerlogarithmus der Konzentration. Im halblogarithmischen Koordinatensystem stellt sich die Standardkurve bei Eintragung der Hemmhofdurchmesser auf der linearen Abszisse und der Konzentrationen auf der logarithmisch unterteilten Ordinate als Gerade dar; bei sehr niedrigen Konzentrationen weicht die Standardkurve vom geraden Verlauf ab.

2.3.2 Methodenkritik

Bei genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen erhält man als ideale Standardkurve einer Agarplatte eine Gerade mit einer charakteristischen Steigung. Dieses Ziel kann jedoch nur durch genaue Standardisierung der mikrobiologischen Arbeitsmaterialien erreicht werden (Testplatten, Agarcharge, horizontale Agareinbringung, gleichmäßige Agardicke, kon-

stante Keimsaat, aktivitätsfreie Arbeitsmaterialien) und Beachtung einiger weiterer Fehlermöglichkeiten. Hier muß besonders auf die Zusammensetzung des Standards hingewiesen werden. Der Bioassay beruht auf einem Vergleich zwischen Standard- und Untersuchungsmaterial; diese mußten daher im gleichen Milieu angesetzt werden. Bei Anlegen strengster Maßstäbe dürfte ein Serumspiegel nur an einem Standard gemessen werden, der im Leerserum desselben Patienten angesetzt wurde. Dieses Vorgehen ist jedoch außerordentlich umständlich und nicht immer durchführbar. Zufriedenstellende Ergebnisse wurden auch mit Klinikpoolserum erzielt (75), gänzlich ungeeignet sind nach den vorliegenden Mitteilungen (44) käufliche Humanseren verschiedener Firmen, Plasma aus Blutkonserven, gepoolte Überstände aus Pilotröhrchen von Blutkonserven, mehrfach eingefrorene und aufgetaute Seren sowie Humanalbuminlösungen. In welchem hohem Ausmaß die Serumqualität das Untersuchungsergebnis beeinflusst, zeigen auch die Versuche von Foglesong und Mitarbeitern (28) zur Stabilität des Cefaclors in physiologischen Lösungen. Die Aktivitätsverlustrate des Antibiotikums in kommerziellem Serum lag um das 4 bis 10-fache höher als in frisch bereitetem menschlichen Serum.

Jede Serumspiegeluntersuchung, die nicht mit einem Standard aus frischem Serum oder Plasma von Normalpersonen angesetzt wurde, dürfte mit schwer einzuschätzenden Fehlern behaftet sein. Ähnliche Probleme treten auch bei der Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen im Urin auf. Hier wird üblicherweise durch Vorverdünnung mit der Puffer-Lösung der jeweiligen Standardlösung der pH-Wert und die Ionenkonzentration an das Milieu der Standardlösung angeglichen (51).

2.3.3 Vorversuche

Mit Standardreihen wurden zunächst orientierende Vorversuche durchgeführt, um zum einen die Linearität zwischen den Hemmhofdurchmessern und dem Logarithmus der Cephalosporin-Konzentrationen zu überprüfen, zum anderen, um Auskunft über die zu erwartenden Konzentrationsbereiche der Serum- und Urinspiegel zu gewinnen. Danach wird der entsprechende Standardkonzentrationsbereich ausgewählt.

Die untere Nachweisgrenze der beiden Cephalosporine wurde in frischem Poolserum und Puffer (s.u.) bestimmt.

Ausgehend von 3,125 mg/l wurden von beiden Substanzen geometrische Verdünnungsreihen bis zu der Konzentration angesetzt, bei der keine Wachstumshemmung mehr sichtbar war. Es wurde dann ein Mittelwert gebildet aus der Konzentration, bei der gerade noch Wachstumshemmung sichtbar war und der nächst folgenden. Dieser Mittelwert wurde als untere Nachweisgrenze bezeichnet. Sie lag für beide Cephalosporine mit *Sarcina lutea* als Testkeim bei 0,3 mg/l für Serum und Puffer.

2.3.4 Hauptversuche

Herstellung des Standards

Die Standardreihe richtete sich in ihren Konzentrationen nach der zu erwartenden Aktivität der Testflüssigkeit.

Zur Herstellung der Standardlösungen wurden folgende Substanzen verwendet:

Cefadroxil: BL/S/578 LOT PR/109
 Aktivitätstiter 948 $\mu\text{g}/\text{mg}$
 Fa. Bristol, Paris

Cefaclor: LOT Nr. 65460
 Aktivitätstiter 963,7 $\mu\text{g}/\text{mg}$
 Fa. Lilly, Gießen

Mit gepooltem, aktivitätsfreien Humanserum, das 30 min bei 56°C erhitzt wurde, um Komplement (C2/3) zu inaktivieren, wurde, ausgehend von einer Anfangskonzentration von 50 mg/l, eine geometrische Verdünnungsreihe (50; 25; 12,5; 6,25; 3,125 mg/l) angesetzt. Das Blut zur Gewinnung des Poolserums stammte aus Blutentnahmen der Med. Poliklinik des Klinikum Steglitz der FU Berlin.

Für die Bestimmung der Konzentration im Urin wurde in einem 1/15 molaren Phosphatpuffer nach Sørensen, pH 7,0 für Cefadroxil, sowie in einem 1/15 molaren Citronensäure-Phosphatpuffer nach McIlvaine, pH 4,5 für Cefaclor, eine Standardreihe von 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 mg/l hergestellt.

Die Herstellung erfolgte durch Mischung von 40 ml Lösung I mit 60 ml Lösung II:

Lösung I: 9,078 g KH_2PO_4
auf 1000,0 ml Wasser

Lösung II: 11,876 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$
auf 1000,0 ml Wasser

Der 1/15 molare Citronensäure-Phosphatpuffer ergibt sich durch Mischung von 46,2 ml Lösung I mit 53,8 ml Lösung II:

Lösung I: 35,6 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$
auf 1000,0 ml Wasser

Lösung II: 21,01 g Citronensäure auf 1000,0 ml Wasser.

Die Vorverdünnung der Urine erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Vorversuchen mit dem jeweiligen Puffer in den folgenden Verhältnissen:

0 bis 4 Stunden Urin 1:100 bis 1:500

4 bis 8 Stunden Urin 1: 1 bis 1: 40.

Die Wahl der Vorverdünnung richtete sich primär nach der Dosierung und der Kinetik der Substanz. Darüber hinaus wurde je nach den individuell ausgeschiedenen Mengen eine höhere oder niedrigere Vorverdünnung gewählt, damit die Endkonzentration möglichst nicht außerhalb des gewählten Standardkonzentrationsbereiches lag.

2.4 Pharmakokinetik

2.4.1 Vorstellung des Modells

Pharmakokinetische Modelle werden erstellt, um eine Anzahl von experimentellen Daten zu beschreiben und zu interpretieren.

Verfolgt man den zeitlichen Konzentrationsverlauf eines Arzneimittels im Blut, so stellt sich der Vorgang in bi-exponentieller Form dar. Dies gilt für alle Applikationsarten mit Ausnahme der intravenösen. Die Bezeichnungen für die Teilprozesse sind Invasion und Elimination.

Die mathematischen Funktionen dieser beiden Vorgänge sind für die

I) Invasion:
$$y(t)_I = y_0 \cdot (1 - e^{-k_1 t}),$$

und für die

II) Elimination:
$$y(t)_E = y_0 \cdot e^{-k_2 t}$$

Die aus diesen beiden Gleichungen resultierende Funktion spiegelt den Kurvenverlauf bei gleichzeitig stattfindender Invasion und Elimination wieder: Sie wurde 1910 von Bateman entwickelt und nach ihm benannt:

III) Bateman-Funktion:
$$y(t) = y_0 \cdot \frac{k_1}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}).$$

Die Abbildung 6 gibt den Verlauf der Kurven graphisch wieder. Ein charakteristisches Merkmal der Blutspiegelkurven von Arzneimitteln nach nicht-intravenöser Gabe wird hier deutlich: Der Gipfel liegt im Schnittpunkt der reinen Eliminationskurve nach intravenöser Applikation.

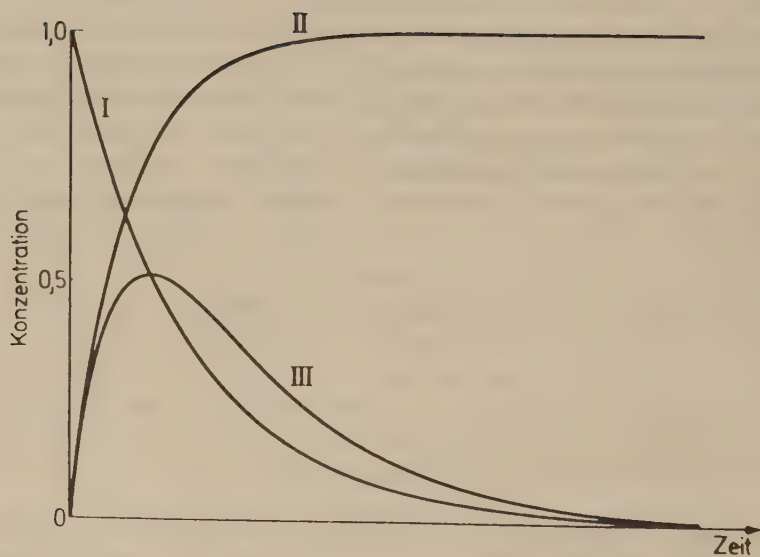


Abbildung 6: Darstellung der BATEMAN-FUNKTION im linearen Maßstab

- I: reine Elimination
- II: reine Invasion
- III: Kurvenverlauf bei gleichzeitig stattfindender Invasion und Elimination

Der Kurvenverlauf unterliegt allerdings bei Anwendung auf pharmakokinetische Probleme in vivo zahlreichen Störeinflüssen. So bleiben Füllungs- und Entleerungsvorgänge im Magen-Darmtrakt in dem Modell ebenso unberücksichtigt wie weitere mathematisch zu berechnende Resorptionsphasen.

Nach Hinweisen von Cabanna et al. (18) sowie Kübler (64) konnte von Lode (75) eine Verbesserung der Bateman-Funktion erreicht werden. Danach wurde die Füllungsphase, d.h. die zeitliche Latenz bis zum Eintreffen der Substanz am Resorptionsort, in Form von t_0 berücksichtigt.

Daraus ergibt sich folgende verbesserte Formel:

$$\text{IV) } y(t) = y_0 \frac{k_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2(t-t_0)} - e^{-k_1(t-t_0)}).$$

Für extravaskuläre Applikationsformen (i.m., p.o.) wurde von Koeppe 1981 eine Erweiterung der Bateman-Funktion entwickelt, die in der Annahme einer zweiphasigen Elimination besteht (nicht veröffentlichtes Manuskript).

Die Funktion lautet:

$$y(t) = p_1 (e^{-p_2 t'} + p_3 e^{-p_4 t'} - (1 + p_3) e^{-p_5 t'}).$$

p_1 = Schnittpunkt der β -Geraden mit der Ordinate (in der graphischen Darstellung des offenen Zwei-Kompartiment-Modells)

p_2 = β -Eliminationskonstante

p_3 = Schnittpunkt der α -Geraden mit der Ordinate (in der graphischen Darstellung des offenen Zwei-Kompartiment-Modells)

p_4 = α -Eliminationskonstante

p_5 = Invasionskonstante

p_6 = Absorptionsverzögerung ("lag time")

$$t' = t - p_6.$$

In "Fortran"-Schreibweise lautet die Gleichung:

$$F(X) = p_1 + (EXP(-p_2 + (X - p_6)) + p_3 + EXP(-p_4 + (X - p_6)) - (1 + p_3) + EXP(-p_5 + (X - p_6))).$$

2.4.2

Berechnung der Konstanten

Die Berechnung und graphische Darstellung der einzelnen pharmakokinetischen Parameter erfolgte auf der Basis der bekannten Verfahren zur nicht linearen Regressionsanalyse (9). Alle Meßdaten wurden auf 70 kg Körpergewicht normalisiert. Die Angleichung der Kurve an die Meßdaten erfolgte nach einem von Koepe und Hamann (60) entwickelten selbstoptimierenden algorithmischen Programm, bei welchem die Summe der Fehlerquadrate minimiert wurde.

Ausgehend von vorgegebenen Startwerten (und Grenzen) der Parameter, wählt der einfache Algorithmus mit Hilfe eines Zufallsgenerators unabhängig

- Parameter
- Schrittweite
- Variationsrichtung

$$\left. \begin{array}{l} \text{- Parameter} \\ \text{- Schrittweite} \\ \text{- Variationsrichtung} \end{array} \right\} P_i \leftarrow P_i \pm \Delta_i$$

Schritt 2 und 3 können zusammengefaßt werden als Variation innerhalb vorgegebener Schranken. Mit dem neuen Parameter wird der Funktionsverlauf (gemäß dem mathematischen Modell) berechnet und mit den Meßpunkten verglichen. Ist das Ergebnis der Zielfunktion (die Summe der kleinsten Fehlerquadrate) kleiner geworden, so war der Versuch "günstig", und der gefundene Parameter wird als neuer Eingangswert genutzt. Anderenfalls wird er "vergessen" und ein neuer Versuch gestartet.

Mit zunehmender Annäherung an das Optimum nimmt die Wahrscheinlichkeit, einen günstigen Suchschritt zu tun, ab. Es sind viele Versuche und damit längere Rechenzeiten notwendig. Ein Zeilenausdruck erfolgt nach etlichen Suchschritten: Die erste Zeile wird nach 100, die letzte Zeile nach weiteren 10000 Iterationen gedruckt. Die Effektivität des Algorithmus wird gesteigert, wenn in der Nähe des Optimums die Parametergrenzen (adaptiv) eingeengt werden. Das Programm

ist zwar klein (ca. 7 k Worte), wegen der Notwendigkeit zahlreicher Versuche aber nur auf einer sehr schnellen Anlage durchführbar. Die Berechnungen wurden unter Verwendung eines Fortran-Programmes mit Hilfe eines Digital-Rechners, dem Cyber 175 der Control Data des wissenschaftlichen Rechenzentrums Berlin, durchgeführt.

Bei der Optimierung der kleinsten Fehlerquadrate ergab sich eine weitere Schwierigkeit hinsichtlich der Wertung der einzelnen Meßdaten.

Im allgemeinen wird die Summe der Abweichungsquadrate wie folgt definiert:

$$S = \sum (y_i(x_i) - \hat{y})^2$$

Der Nachteil dieser Definition liegt darin, daß bei der Optimierung der Annäherung durch eine Minimierung von S infolge der "absoluten" Wertung eine bevorzugte Berücksichtigung hoher y_i erfolgt.

Um auch für niedrige y_i eine gute Annäherung zu erreichen, wurde in dem von Koepe und Hamann entwickelten Programm (60) folgende Definition als günstiger beurteilt ("mittlerer relativer Fehler des Mittelwerts"):

$$S = \sum \left(1 - \frac{y_i(x_i)}{\bar{y}} \right)^2.$$

Folgende pharmakokinetische Parameter wurden berechnet:

y_0	= fiktive Anfangskonzentration	(mg/l)
$y_{\max}$	= maximale Serumkonzentration	(mg/l)
$x_{\max}$	= Zeitpunkt, zu dem $y_{\max}$ erreicht wird	(min)
$t_{1/2\alpha}$	= Halbwertszeit der α -Phase	(min)
$t_{1/2\beta}$	= Halbwertszeit der β -Phase	(min)
	(biologische Halbwertszeit)	
k_a	= Invasionskonstante	(min ⁻¹)
k_{el}	= Eliminationskonstante(n)	(min ⁻¹)

AUC	= "area under the curve", Maß für die Einwirkung des Antibiotikums über die Zeit, Berechnung als Integral $y(t) dt$ unter der Serumspiegelkurve	(mg/l.h)
t_0	= Füllungsphase	(min)

Für den Fall, daß die beiden Exponenten α und β annähernd gleich waren, schien es nicht mehr gerechtfertigt, eine zweiphasige Elimination anzunehmen. Es wurde dann die einfache Bateman-Funktion angenommen. Dies traf für alle Werte des 8. Tages zu.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Berechnung wurde durch die Fragestellung bestimmt, inwieweit sich bei den beiden Antibiotika bei gleichen Bedingungen Unterschiede ermitteln ließen. Als statistisches Prüfverfahren diente der verteilungsfreie Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. Ein Unterschied wurde dann als signifikant bezeichnet, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb 0,05 lag (95% Niveau).

2.6 Mikrobiologische Stuhluntersuchungen

2.6.1 Versuchsanordnung und Ablauf

Während der Einnahme der beiden Cephalosporine Cefadroxil und Cefaclor wurden bei allen acht Probanden Stuhlproben entnommen, um das Verhalten der Darmflora während und nach Applikation zu kontrollieren. Die Probanden aßen normale Kost. Die Entnahmen der Stuhlproben erfolgten jeweils 5 Tage und 1 Tag vor Beginn sowie am 1., 2., 3., 5. und 8. Tag während der Medikation und am 1., 2., 3. und 8. Tag nach Applikation von Cefadroxil bzw. Cefaclor.

Voraussetzung war, daß wenigstens eine Stuhlprobe vor Beginn der Medikation frei von Cefadroxil- bzw. Cefaclor-resistenten Keimen sein mußte. Zur Entnahme wurden sterile Stuhlröhrchen genommen. Die Stuhlproben wurden bis zur Bearbeitung bei +4°C gelagert bzw. bei -20°C eingefroren.

2.6.2 Methode der mikrobiologischen Stuhlverarbeitung

Alle mikrobiologischen Stuhluntersuchungen wurden am Institut für medizinische Mikrobiologie der FU Berlin durchgeführt.

Beurteilt wurden:

1. Menge der Keime (Keimzahl pro Gramm Stuhl)
2. Art der Keime
3. Resistenz der aeroben Flora

2.6.3 Bearbeitung der Stuhlproben

0,2 g des gewonnenen Stuhls wurden in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und homogenisiert. Von diesem Konzentrat wurden drei Verdünnungen angesetzt: 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-6} .

Mit jeweils 0,01 ml wurden die festen Selektivnährböden beimpft und gleichmäßig ausgespatelt (Tab. 29).

Die untere Nachweisgrenze lag für Enterobakterien und andere aerob wachsende Keime bei 10^4 /g Faeces.

Die Bebrütung erfolgte bei 36°C aerob bzw. anaerob (Gas-pak^R-System) für 24-48 Stunden.

2.6.4 Nährböden

Zur Keimisolierung wurden die nachfolgend aufgeführten Nährböden verwendet (siehe auch Tabelle 29).

Der Sabouraud-Dextrose-Agar, Selektivnährböden für Sproßpilze, setzt sich wie folgt zusammen:

20 g Dextrose
10 g Agar Nr. 1 (Oxoid L 11)
1000 ml H₂O

Das übrige Keimwachstum wurde mit einer Penicillin-Neomycinsulfatlösung gehemmt:

Penicillin: 200 000 IE/100 ml H₂O, davon 1 ml/l
Nährboden $\triangleq$ 40 IE/ml

Neomycinsulfat: 1 g/10 ml H₂O, davon 1 ml/l Nährboden
 $\triangleq$ 0,1 mg/ml.

Der Cetrimid-Agar^{a)} dient zur Isolierung von Pseudomonas-Spezies.

Mit dem Endo-Agar konnten Enterobakterien angezüchtet werden, vorwiegend gram-negative Stäbchen.

Er besteht aus:

Pepton (Oxoid L 37)	10 g/l
Laktose	10 g/l
Dikaliumphosphat	3,5 g/l
Natriumsulphat	2,5 g/l
Agar Nr. 1 (Oxoid L 11)	10 g/l.

Enterococcosel (BBL-Becton Dickinson, Cockeysville) diene zur Isolierung von Enterokokken und Staphylokokken.

Auf dem Blut-Agar (aerob) konnten Enterobakterien, Staphylokokken, Pseudomonaden und Enterokokken angezüchtet werden.

Die Zusammensetzung ist folgende:

Fleischextrakt "LAB-LEMCO"-Pulver (Oxoid L 29)	10 g/l
Pepton (Oxoid L 37)	10 g/l
Kochsalz	5 g/l
Agar Nr. 3 (Oxoid L 13)	15 g/l.

^{a)} Brown, V.I. and Lowbury, E.L., 1965, J. Clin. Pathology 18, 752

Die Isolierung anaerober Bacteroidesstämme erfolgte auf einem speziellen Blut-Agar nach Tanger-Martin, bestehend aus:

- | | |
|--|-----------------------|
| I. 450 ml H ₂ O | |
| Tryptan-Soya-Agar 20 g | |
| II. G.C. Supplement / 50 ml H ₂ O | 100 ,ug Neomycin/ml |
| III. Humanblut 50 ml | 7,5 ,ug Vancomycin/ml |

Speziell für die Isolierung von Bacteroides fragilis wurde ein Gentamicin-Agar (pH 7) verwendet, der sich wie folgt zusammensetzt:

- 40 g Trypsin-Soya-Agar
- 20 g Ochsen-galle
- 1 g Aesculin
- 0,5 g Ammonium-eisen-chlorid
- 1 l H₂O
- 2 ml Haemoglobin-lösung (5 mg/ml)
- 2,5 ml Gentamicin-lösung (67 mg/ml).

Zur Isolierung von Lactobazillen wurde ein Tomaten-Agar verwendet (Oxoid):

- Tomatensaft (feste Bestandteile aus 400 ml) 20 g/l
- Pepton (Oxoid L 37) 10 g/l
- Peptonisierte Milch (Oxoid L 32) 10 g/l
- Agar Nr. 3 (Oxoid L 13) 12 g/l.

Die Anzüchtung von Chlamydosporen und Candida albicans erfolgte auf einem Reisagar, bestehend aus:

- 1 g Reismehl
- 2,5 g Agar (Oxoid, Nr. 3, L 13)
- 1,0 ml Tween 80
- 100 ml H₂O.

Zur Isolierung cefadroxil-, bzw. cefaclorresistenter Enterobakterien wurden 2 McConkey-Nährböden mit jeweils 15,ug/ml Cefadroxil bzw. 15,ug/ml Cefaclor verwendet.

2.6.5 Keimzahlbestimmung und Differenzierung

Aerobe Keime: Die Enterobakterien wurden nach dem API^R-System^{a)} differenziert, das eine standardisierte "Bunte Reihe" darstellt zur Identifizierung von Enterobakterien und anderer gram-negativer Keime.

Pseudomonaden - selektiv gezüchtet auf der Cetrimid-Platte - wurden mit der Oxidase-Reaktion identifiziert.

Das Oxidase-Reagens besteht aus:

Nadi I: p - Aminodimethylanilinoxalat 1 g/100 ml H₂O

Nadi II: α - Naphthol 1 g/100 ml C₂H₅OH

Verhältnis I : II wie 1 : 1.

Die Staphylokokken wurden mit Hilfe der Kaninchenplasma-Koagulase-Reaktion identifiziert.

Der Nachweis von Enterokokken erfolgte durch die Aesculin-spaltung.

Anaerobe Keime: Bacteroides-Stämme wurde auf den angegebenen Blutplatten mit Neomycin und Vancomycin angezüchtet. Die Bebrütung erfolgte im anaeroben Milieu in Gaspak^R-Töpfen. Ergab die mikroskopische Bestimmung gram-negative polymorphe Stäbe, so wurde als Diagnose Bacteroides-Spezies festgelegt. Eine weitere Differenzierung erfolgte nicht.

Der Nachweis von Lactobazillen wurde durch Wachstum auf Selektivnährböden bei pH 5 und mikroskopisch (gram-positive Stäbe) erbracht. Clostridien wurden ebenfalls mikroskopisch identifiziert. Die Berechnung der Keimzahl pro Gramm Stuhl ergab sich wie folgt:

a) API System S.A. - La Balme les grottes - 38390 Montaliou Vercieu (France)

Einwaage^(E)/5 ml, davon 0,01 ml pro Platte

Keimzahl pro g Stuhl = $\frac{\text{Keimzahl pro Platte (5 x 10}^2\text{)}}{E \text{ (g)}}$

Die Gesamtkeimzahl im Stuhl wurde aufgrund des Wachstums auf Blutplatten bei anaerober Bebrütung errechnet.

2.6.6 Resistenzbestimmung

Die Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit wurde mit dem Agar-Diffusionstest entsprechend den Empfehlungen des Fachnormenausschusses Medizin im Deutschen Normenausschuß (Vornorm DIN 58940 Teil 3) auf Isosensitest-Agar^R (Oxoid) durchgeführt. Nach einer Inkubationszeit von 18-20 Stunden wurden die Hemmhofdurchmesser gemessen und dokumentiert. Getestet wurde gegenüber einem Standardsatz von 10 Antibiotika, der die derzeitig an diesem Hause übliche Auswahl umfaßte.

Es handelte sich um folgende Antibiotika:

- Penicillin
- Oxacillin
- Azlocillin
- Ampicillin
- Cefazolin
- Cefaclor
- Tetracyclin
- Gentamicin
- Tobramycin
- Cotrimoxazol

Cefadroxil- bzw. cefaclorresistente Bakterien wurden aufgrund des Wachstums auf Cefadroxil bzw. Cefaclor enthaltenen Nährböden ermittelt.

Für die Hemmhofdurchmesser wurde für Cefadroxil und Cefaclor festgelegt (107):

- > 22 mm sensibel
- 21-17 mm mäßig empfindlich
- ≤ 16 mm resistent.

3. Ergebnisse

3.1 Cefadroxil

3.1.1 Pharmakokinetik

Abb. 7 zeigt die Serumkonzentrationen von Cefadroxil nach einmaliger Gabe für jeden Probanden sowie die Serumregressionskurve (normalisiert auf 70 kg KG). In Abb. 8 ist zum Vergleich die Mittelwertkurve der gemessenen individuellen Serumkonzentrationen dargestellt. Beide Kurven zeigen den für Cefadroxil charakteristischen Verlauf mit einem langsamen Anstieg auf eine mittlere Serumspitzenkonzentration von $22,7 \pm 3,1$ mg/l (Computerberechnung) und $22,8 \pm 3,7$ mg/l gemessener mittlerer Spitzenspiegel. Erreicht wird diese Konzentration nach im Mittel 3 h. Die Substanz wird ebenfalls langsam eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt $72,8 \pm 19,5$ min. Der mittlere 8-Stundenwert liegt bei $2,2 \pm 0,5$ mg/l. Die gesamten Ergebnisse nach initialer Gabe zeigen erhebliche Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit und im Resorptionsausmaß. Während bei einer Probandin (H.B., Nr. 1) bereits nach 60 min die Maximalkonzentration erreicht wurde, wird sie bei 3 Probanden nach 2 Stunden, bei weiteren 3 Probanden nach 3 Stunden und bei einer Probandin erst nach 4 Stunden erreicht. Die gemessenen Spitzenspiegel liegen zwischen 19,3 mg/l und 36,0 mg/l. Die mittlere gemessene Maximalkonzentration liegt bei $22,8 \pm 3,7$ mg/l. Die Berechnung des Mittelwertes aller maximalen gemessenen Serumkonzentrationen ergibt den Wert von $27,5 \pm 5,1$ mg/l.

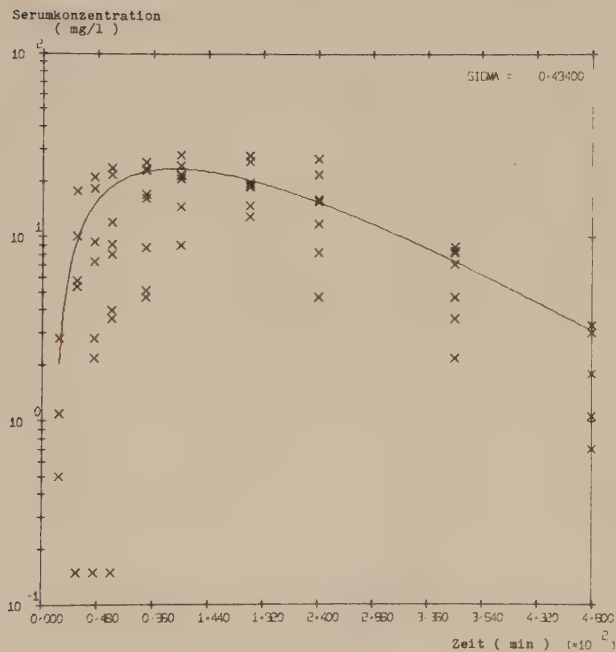


Abbildung 7: Cefadroxil-Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten (normalisiert auf 70 kg KG) von 8 Probanden nach nüchterner Gabe von 1000 mg oral (3 x 1 g, 1. Tag).

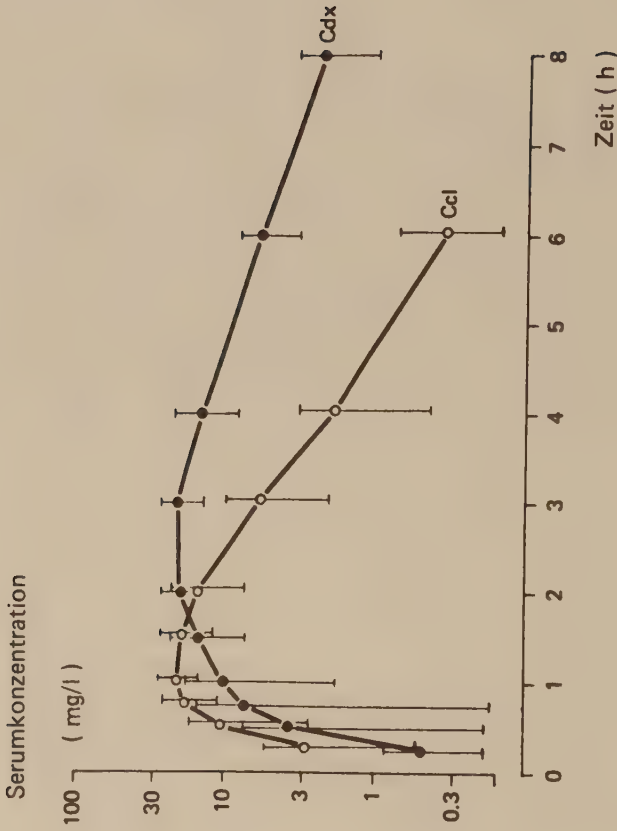


Abbildung 8:

Mittlere Serumkonzentration von Cefadroxil (Cdx) und Cefaclor (Ccl) bei 8 nüchternen Probanden nach der ersten oralen Applikation (1. Tag) von 1000 mg.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen die Bedeutung einer kurz nach Applikation einsetzenden und, vor allem in der Anfangsphase, engen Verlaufskontrolle. So konnten bei 4 Probanden Serumkonzentrationen des Antibiotikums bereits nach 15 Minuten gemessen werden, während bei einem Probanden (K.G., Nr. 6) erste Spiegel erst nach 90 Minuten nachweisbar waren. Derselbe Proband zeigte auch insgesamt niedrige Serumkonzentrationen (Maximalwert bei 19,3 mg/l). Dieser Proband wies auch eine niedrige Urin-Recoveryrate auf, die mit 71,5% der Dosis deutlich unter dem Durchschnittswert der übrigen Probanden lag. Der Mittelwert aller 8 Probanden wurde mit $101,6 \pm 22,2\%$ der Dosis errechnet (Tab. 7a). In der ersten Sammelperiode (0-4 h) betrug die ermittelte Durchschnittskonzentration $3277,5 \pm 1781,8$ mg/l, in der zweiten Sammelperiode $1714,0 \pm 1395$ mg/l. Die abgegebenen Urinmengen lagen für beide Sammelperioden zwischen 290 und 730 ml (Mittelwert 470 ml). Aus diesen Ergebnissen läßt sich errechnen, daß nach Applikation (von 0-8 h) im Mittel $101,6 \pm 22,2\%$ der Dosis des verabreichten Cefadroxils als aktive Substanz renal eliminiert wurde. Wie aus den Ergebnissen weiter ersichtlich (Tab. 7a), liegen bei 4 Probanden die Urin-Recovery-Cefadroxilmengen über 1000 mg und damit über 100% der applizierten Dosis.

3.1.2 Mehrfache Gabe

Die Tabellen 3 und 5 zeigen für den 2. bis 7. Tag die jeweiligen Talspiegel und 90 min-Werte nach wiederholter Gabe. Anhand der Mittelwerte läßt sich ein langsamer Anstieg der Serumkonzentrationen (90 min) nachweisen, von $27,5 \pm 13,9$ mg/l am 2. Tag auf $32,9 \pm 8,5$ mg/l am 4. Tag und $34,1 \pm 6,3$ mg/l am 8. Tag (Abb. 9). Da der 90 min-Wert nicht bei allen Probanden dem maximal erreichten Serumspiegel entspricht, wird diese Tendenz im Vergleich der gemessenen, gemittelten individuellen Spitzenspiegel noch deutlicher (Tab. 6). Dabei

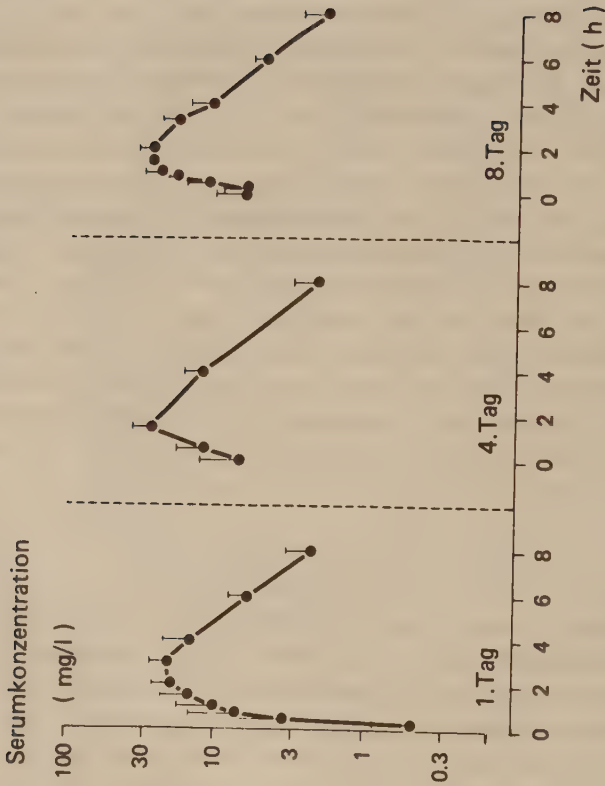


Abbildung 9: Mittlere Serumkonzentrationen (+ SD) von Cefadroxil bei 8 nüchternen Probanden nach Applikation von 3 x 1000 mg/die.

zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Maximalwerte von $27,5 \pm 5,1$ mg/l am 1. Tag auf $33,2 \pm 7,7$ mg/l am 4. Tag und $35,5 \pm 5,9$ mg/l am 8. Tag. Intraindividuelle Vergleiche zeigen bei 7 von 8 Probanden einen Anstieg des Spitzenspiegels um 8,5 mg/l (4,8-14,5 mg/l); das entspricht annähernd 30% der Spitzenkonzentrationen am 1. Tag. Aus der Tabelle 4 wird auch ersichtlich, daß die große Schwankungsbreite in der Resorption, die am 1. Tag beobachtet wurde, sich am 8. Tag stark verringert hat; so erreichen 5 Probanden ihre Maximalkonzentration bereits nach 90 Minuten, 2 Probanden nach 2 Stunden und ein Proband nach 60 Minuten. Die am 8. Tag gemessenen Maximalwerte liegen zwischen 28,0 und 44,0 mg/l, die mittlere Maximalkonzentration bei $34,1 \pm 6,3$ mg/l ($30,0 \pm 3,5$ mg/l, normalisiert auf 70 kg KG). Die Schwankungsbreite der erreichten Spitzenspiegel entspricht der nach einmaliger Gabe.

Nach 8 Stunden waren bei allen Probanden noch Cefadroxilkonzentrationen nachweisbar; die mittlere gemessene Konzentration lag bei $2,2 \pm 0,9$ mg/l ($2,0 \pm 1,1$ mg/l, normalisiert auf 70 kg KG). Diese Werte wurden auch am 4. Tag ($2,4 \pm 0,8$ mg/l bzw. $2,2 \pm 0,9$ mg/l, auf 70 kg normalisiert) und am 8. Tag mit $2,2 \pm 0,9$ mg/l erreicht.

Die morgendlichen Talspiegel lagen alle höher als die korrespondierenden Spiegel am Tage. Hier wurde eine mäßige Kumulation von $4,0 \pm 1,0$ mg/l am 2. Tag auf $6,9 \pm 3,5$ mg/l am 8. Tag deutlich. Intraindividuelle Vergleiche zeigten bei 5 von 8 Probanden einen mittleren Anstieg um 4,5 mg/l (0,9-7,2 mg/l).

Für die Urin-Recovery (Tab. 7b) ergab sich in beiden Sammelperioden eine durchschnittliche Konzentration von 6728,8 mg/l (0-4 h) und 1362,9 mg/l (4-8 h). Die gesammelten Urinmengen lagen zwischen 210 und 860 ml (Mittelwert 440 ml). Daraus errechnete sich für die renale Elimination ein Anteil der verabreichten Dosis von im Mittel $98,2 \pm 27\%$.

3.2 Mikrobiologie

3.2.1 Cefadroxil und Gesamtkeimzahl

Die Gesamtkeimzahl unterlag während und nach der Behandlung mit Cefadroxil physiologischen Schwankungen. Wie aus der Tabelle 30 ersichtlich ist, waren signifikante Zu- oder Abnahmen der Gesamtkeimzahl nicht festzustellen.

3.2.2 Qualitative Veränderungen der Stuhlflora während der Behandlung mit Cefadroxil

Während der Behandlung traten bei 7 von 8 Probanden Cefadroxil-resistente Keime in einer Konzentration von mehr als 10^4 Keime/g Stuhl auf. Diese Spezies waren vor Einnahme von Cefadroxil nicht nachzuweisen. Dabei handelte es sich um folgende Keime:

<i>Enterobacter cloacae</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Enterobacter hafniae</i>	(bei 4 Probanden)
<i>Proteus morgani</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Proteus vulgaris</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Citrobacter freundii</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Serratia marcescens</i>	(bei 1 Probanden)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(bei 1 Probanden)

Bereits am ersten Tag wurde bei einer Probandin (S.G., Nr. 3) *Enterobacter cloacae* isoliert (s. Tab. 30). Am zweiten Tag wurden bei 4 weiteren Probanden *Enterobacter hafniae* (2x), *Enterobacter cloacae* (1x), *Proteus morgani* (1x) und *Serratia marcescens* (1x) nachgewiesen. Am dritten Tag wiesen schließlich 7 von 8 Probanden resistente Stämme auf. Lediglich bei einem Probanden (K.B., Nr. 7) waren während der gesamten Behandlungszeit keine Cefadroxil-resistenten Keime nachweisbar. Bei einer Probandin wurden am 8. Tag nach der letzten Applikation *Pseudomonas aeruginosa* isoliert.

E.coli zeigte keine signifikanten Schwankungen hinsichtlich der Zahl oder des Resistenzverhaltens. Sensible Stämme waren während der gesamten Einnahmezeit vorhanden. Gleichzeitig traten Parallelresistenzen auf mit anderen Cephalosporinen (Cefaclor, Cefazolin), mit Ampicillin sowie in einem Fall mit Azlocillin (Tab. 30).

Nach Beendigung der Einnahme von Cefadroxil hatten am 3. Tag noch 5 Probanden mehr als 10^4 resistente Keime/g Stuhl und nach 7 Tagen noch 4 Probanden. Nach 14 Tagen wiesen immer noch 2 Probanden (H.B., Nr. 1 und L.H., Nr. 8) resistente Stämme auf, bei Nr. 1 handelte es sich um *Proteus morganii*, bei Nr. 8 um *Citrobacter freundii*. Auch nach 20 Tagen wurden bei Proband L.H. noch resistente Keime isoliert.

Bei über der Hälfte der Probanden waren die resistenten Stämme jedoch nach 8-10 Tagen wieder unter der unteren Nachweisgrenze, nach 3 Wochen waren schließlich alle Probanden frei von resistenten Keimen.

3.3 Verträglichkeit

Die Tabelle 11 gibt eine Übersicht der bei den einzelnen Probanden subjektiv empfundenen Beschwerden und objektiv aufgetretenen Symptome während der 8-tägigen Therapie mit Cefadroxil. Den größten Raum nehmen die gastrointestinalen Beschwerden ein. Über Aufstoßen nach der Nüchterneinnahme klagten 5 Probanden, ein Symptom, das während der gesamten Applikationsdauer auftrat. Weiter klagten 5 Probanden über Übelkeit, die bei 3 Probanden sehr stark und als unangenehm empfunden wurde. Die Übelkeit trat bei einer Probandin schon am 2. Tag auf und dauerte mit Unterbrechungen bis zum 5. Tag. Bei 3 Probanden trat sie erst in der 2. Hälfte der Behandlung auf. Überwiegend wurde die Übelkeit nach der mor-

gendlichen Nüchterneinnahme angegeben. Ein Proband mußte am 5. Tag erbrechen. Blähungen traten bei 3 Probanden jeweils einen Tag andauernd am 2. bzw. 4. Tag auf. Diarrhoen hatten 3 Probanden, 2 am 5. Tag und einer am 7. und 8. Tag. Eine Probandin beobachtete am 8. Tag eine leichte Vaginitis, und eine andere Probandin klagte am 3. und 4. Tag über Schwindel, wiederum besonders nach der morgendlichen Nüchterneinnahme, dann aber den Vormittag anhaltend.

Die vor Beginn und nach Ende der Versuche bestimmten Laborwerte im Serum zeigten bei 7 von 8 Probanden keine wesentlichen Veränderungen. Bei einer Probandin war das Serumkreatinin von 73 $\mu\text{mol/l}$ (vor Versuchsbeginn) auf 134 $\mu\text{mol/l}$ am 8. Tag angestiegen (Tab. 9) und erreichte am Tag nach Ende der Medikation 144 $\mu\text{mol/l}$. Weitere Kontrollen ergaben dann aber nach reichlicher Flüssigkeitszufuhr (3 l/die) einen kontinuierlichen Abfall, so daß die Kreatinin-Serumkonzentration nach 4 Tagen wieder im Normbereich war.

3.4 Cefadroxil (2 x 1,0 g)

3.4.1 Pharmakokinetik

Die Abb. 10 zeigt die Serumregressionskurve von Cefadroxil nach einmaliger Gabe über 12 Stunden mit den individuellen Einzelwerten der 5 Probanden sowie den 95%-Vertrauensbereich. Zum Vergleich ist in Abb. 11 die Mittelwertkurve der gemessenen Serumkonzentrationen dargestellt.

Entsprechend dem ersten Cefadroxilversuch über 8 Stunden zeigt sich der für Cefadroxil charakteristische Kurvenverlauf mit langsamer Invasion und Elimination. Der mittlere Serumspitzenspiegel liegt bei $26,0 \pm 4,9$ mg/l (Computerberechnung) bzw. bei $27,5 \pm 4,3$ mg/l (gemessener Spitzenspiegel), der jedoch schon nach im Mittel 2 h erreicht wird. Bemerkenswert ist, daß nach 12 Stunden noch ein mittlerer Spiegel von $0,6 \pm 0,3$ mg/l gemessen wird.

Wie schon bei der vorangegangenen Cefadroxilgabe bestehen ebenfalls erhebliche Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit und im Resorptionsausmaß (Tab. 13). Bei einer Probandin (L.B.) konnte bereits nach 15 min eine Konzentration von immerhin 2,5 mg/l nachgewiesen werden. Sie erreichte den Spitzenspiegel von 32,0 mg/l nach 90 Minuten. Dagegen war bei einem anderen Probanden (G.U.) erst nach 90 Min. Cefadroxil im Serum meßbar. Dieser Proband erreichte seinen Spitzenspiegel erst nach 3 Stunden, die Konzentration lag nur bei 22,5 mg/l.

Bei zwei weiteren Probanden wurden trotz längerer Resorptionszeit als bei oben erwähnter Probandin die Maximalkonzentrationen nach 90 Min. erreicht, bei 2 Probanden nach 3 h. Der mittlere gemessene Spitzenspiegel lag bei $27,5 \pm 4,3$ mg/l (bzw. $25,9 \pm 5,7$ mg/l, normalisiert auf 70 kg KG) und wurde nach 2 Stunden erreicht.

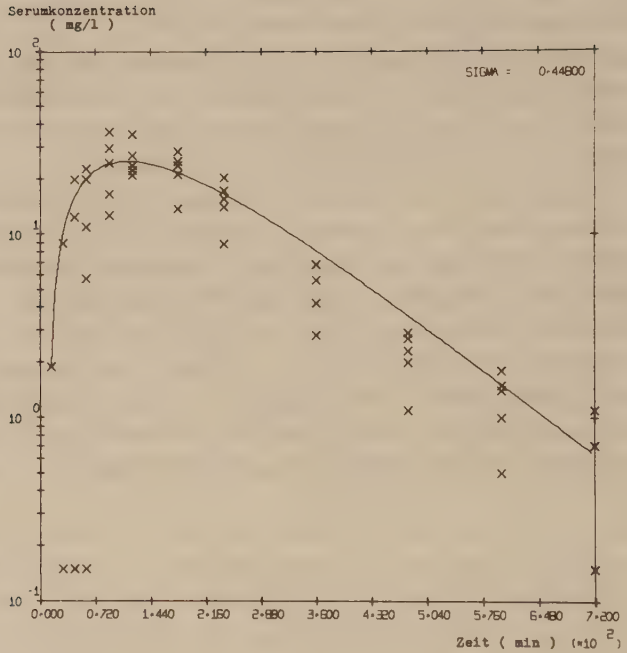


Abbildung 10: Cefadroxil-Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten (normalisiert auf 70 kg KG) von 5 Probanden nach nüchterner Gabe von 1000 mg oral (2 x 1 g, 1. Tag).

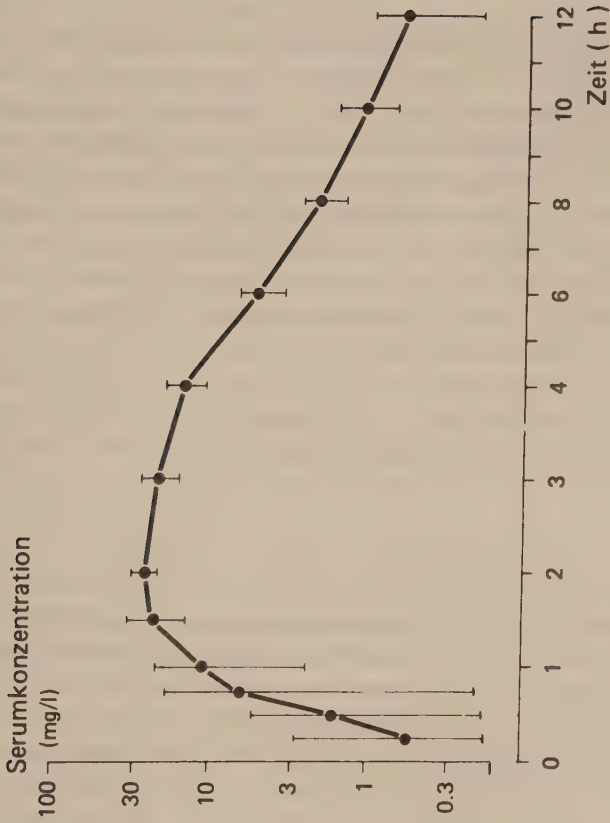


Abbildung 11: Mittlere Serumkonzentrationen von Cefadroxil 2 x 1000 mg nach der ersten oralen Gabe (1. Tag) bei 5 nüchternen Probanden.

Die Berechnung des Mittelwertes aller gemessenen maximalen Serumkonzentrationen ergibt den aus Tab. 17 ersichtlichen Wert von $29,7 \pm 2,7$ mg/l. Bei den 12-Stunden-Entnahmen wiesen 3 Probanden noch meßbare Konzentrationen auf, während bei den beiden Probanden, die ihre Spitzenkonzentrationen nach 90 Min. erreichten, nach 12 Stunden die Konzentrationen unter der unteren Nachweisgrenze lagen.

Nach 10 h sind bei allen Probanden noch Cefadroxil-Spiegel meßbar. Die mittleren Konzentration liegt bei $1,3 \pm 0,5$ mg/l. Bei der Urin-Recovery war bei 3 Probanden eine annähernd gleiche Substanz-Menge im Urin nachweisbar; sie lag bei 84% der Dosis. Bei einer Probandin waren lediglich 44,7% der Dosis nachweisbar. Der Mittelwert aller Probanden wurde mit $74,6 \pm 17,0\%$ der Dosis errechnet (Tab. 17). Die Durchschnittskonzentration der beiden Sammelperioden lag bei $2283,6 \pm 1062,6$ mg/l. Die abgegebenen Urinmengen betrugen zwischen 310 und 950 ml (MW 685 ml).

Aus diesen Ergebnissen läßt sich berechnen, daß in den 12 Stunden nach Applikation im Mittel $74,6 \pm 17,0\%$ des verabreichten Antibiotikums als aktive Substanz renal eliminiert wurde.

3.4.2 Mehrfache Gabe

Die Tabellen 13, 14, 15 zeigen wiederum einen deutlichen Anstieg der Mittelwerte der maximalen individuellen Spitzenkonzentrationen von 29,9 mg/l am 1. Tag auf 34,7 mg/l am 3. Tag, der dann bis zum 8. Tag nicht mehr zunimmt.

Bei den 12-Stundenwerten am Tage läßt sich keine Kumulation nachweisen. Auch die morgendlichen 12-Stunden-Werte ergeben keinen Anstieg während der Therapie. Sie liegen aber höher als die korrespondierenden Werte am Tag (s. Diskussion).

3.5 Cefaclor

3.5.1 Pharmakokinetik

Die Serumkonzentrationskurve des Cefaclors (Abb. 12) zeigt im Gegensatz zum Verlauf der Serumkonzentrationskurve des Cefadroxils eine schnelle Invasion und Elimination. Schon nach 15 Min. sind bei der Hälfte der Probanden Spiegel nachweisbar. Der maximale Serumspiegel wird im Mittel nach 60 Min. erreicht und liegt bei $23,4 \pm 6,8$ mg/l. Die Computerberechnung ermittelte den in guter Übereinstimmung liegenden Wert von $21,2 \pm 3,7$ mg/l. Bei 3 Probanden wurde das individuelle Maximum schon nach 45 Min. erreicht, bei 4 weiteren Probanden nach 90 Min. und bei einer Probandin (S.G.) nach 2 Stunden. Die Maximalwerte liegen zwischen 21,1 und 40,5 mg/l. Der Mittelwert aller individuellen Maximalwerte ist mit $28,7 \pm 5,9$ mg/l gleich hoch wie bei der Cefadroxilgabe. Im Gegensatz zu Cefadroxil wird das Cefaclor wesentlich schneller eliminiert. So sind schon nach 6 Stunden bei 6 Probanden keine Konzentrationen mehr meßbar. Lediglich 2 Probanden wiesen noch Spiegel von 1,2 bzw. 0,8 mg/l auf. Bei der Urin-Recovery des Cefaclors fällt die Ausscheidung an mikrobiologisch aktiver Substanz deutlich niedriger aus als beim Cefadroxil. Während der beiden Sammelperioden wurden zwischen 220 und 2460 ml Urin abgegeben, im Mittel 720 ml. Die ausgeschiedenen antibiotisch wirksamen Arzneistoffmengen liegen in der ersten Sammelperiode bei $501,4 \pm 171,4$ mg und bei $22,7 \pm 25,0$ mg in der zweiten Sammelperiode (Tab. 24a). Bei einer Wiederfindungsrate von 52,4% werden also 50,1% der Dosis in den ersten 4 Stunden nach Kapseleinnahme eliminiert.

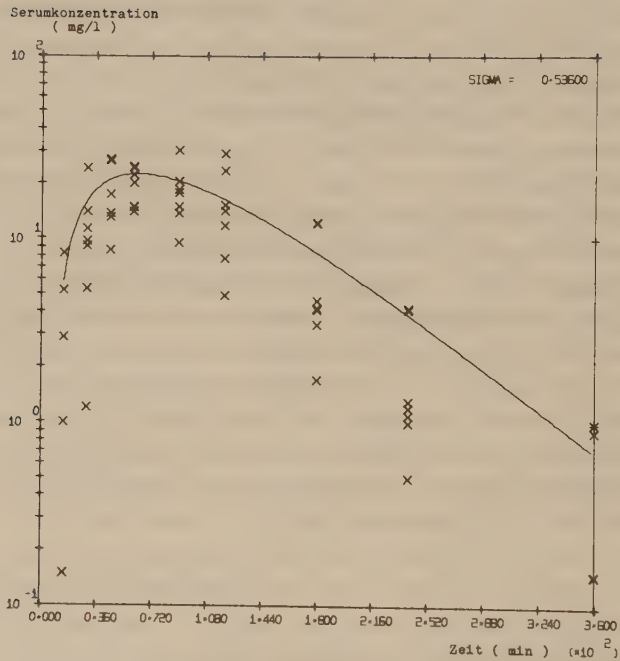


Abbildung 12: Cefaclor-Serumregressionskurve mit individuellen Einzelwerten (normalisiert auf 70 kg KG) von 8 Probanden nach nüchterner Gabe von 1000 mg oral (3 x 1 g, 1. Tag).

3.5.2 Mehrfache Gabe

Die Tabellen 20 und 21 zeigen für den 2.-7. Tag die jeweiligen Talspiegel und die 60 min-Werte für Cefaclor nach wiederholter Gabe.

Vergleicht man die Mittelwerte der 60-min-Entnahmen vom 2. bis 7. Tag, so läßt sich keine Kumulation nachweisen. Am ersten Tag lag die mittlere Serumkonzentration nach 60 min bei $23,4 \pm 6,8$ mg/l, am 4. Tag bei $26,6 \pm 9,1$ mg/l und am 8. Tag bei $20,1 \pm 9,1$ mg/l. Die Werte der Computerberechnung für den 1. Tag lagen nach 60 min bei $21,2 \pm 3,7$ mg/l und für den 8. Tag bei $23,7 \pm 5,6$ mg/l.

Beim Vergleich der Talspiegel fällt wiederum auf, daß zwar nur bei einer Probandin (S.G.) am Tage nach 6 h noch ein niedriger Serumspiegel nachweisbar war, jedoch bei den morgendlichen Talspiegeln (= 8 h-Wert) am 4. Tag bei zwei Probanden (S.G., L.H.) und am 8. Tag bei drei Probanden (S.G., K.B., L.H.) noch Konzentrationen im Serum gemessen wurden. Zu bedenken ist, daß es sich bei den morgendlichen Entnahmen jeweils um 8 h-Werte handelt, am Tage aber um 6 h-Werte. So sehen wir auch hier wie beim Cefadroxil, daß die morgendlichen Spiegel höher liegen als die korrespondierenden Spiegel am Tage. So könnte auch beim Cefaclor derselbe Mechanismus zum Tragen kommen wie beim Cefadroxil (s. Diskussion).

Am 8. Tag ergeben sich hinsichtlich der Kinetik kaum Unterschiede zum 1. Tag. Die mittlere maximale Konzentration wird nach 90 Min. erreicht und liegt bei $22,0 \pm 6,1$ mg/l. Der computerberechnete Wert beträgt $23,7 \pm 5,6$ mg/l. Der gemessene mittlere individuelle Maximalwert liegt bei $29,3 \pm 6,4$ mg/l.

Vergleicht man diesen Wert mit den am 1. und 4. Tag gemessenen - am 1. Tag: $28,7 \pm 5,9$ mg/l, am 4. Tag $31,5 \pm 10,2$ mg/l - so kann hier eine Kumulation nicht nachgewiesen werden (Abb. 13).

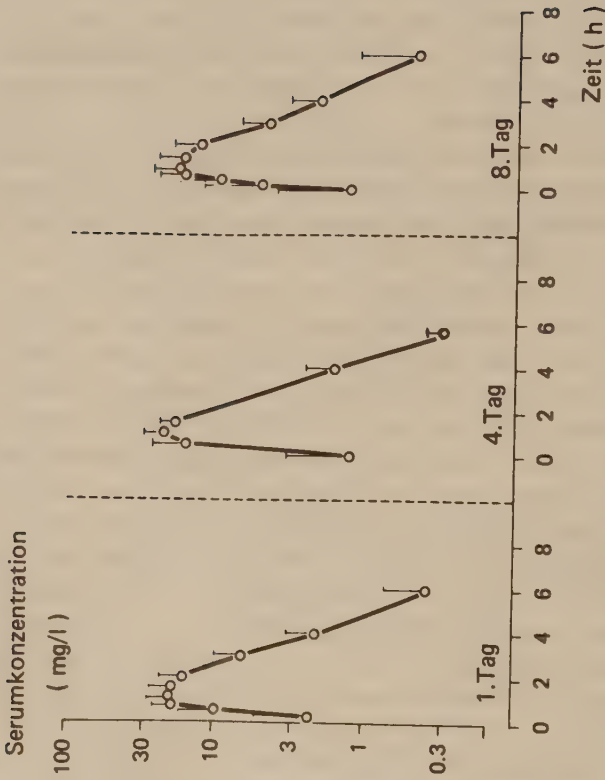


Abbildung 13: Mittlere Serumkonzentration (+ SD) von Cefaclor bei 8 nüchternen Probanden nach Applikation von 3 x 1000 mg/die.

Für die Urin-Spiegel ergab sich am 8. Tag in beiden Sammelperioden eine durchschnittliche Konzentration von 3131,4 mg/l. Die abgegebenen Urinmengen lagen zwischen 130 und 1370 ml (MW 530 ml). Daraus ergibt sich im Mittel für die renale Elimination als Anteil der verabreichten Cefaclordosis $41,6 \pm 24,8\%$. Sie liegt ca. 10% unter der am 1. Tag erreichten Dosis. Ein Proband (L.H.) hatte am 8. Tag keinen Urin gesammelt.

3.6 Mikrobiologie

3.6.1 Cefaclor und Gesamtkeimzahl

Die Gesamtkeimzahl unterlag während der Behandlung lediglich physiologischen Schwankungen. Wie aus der Tabelle 31 ersichtlich, waren deutliche Zu- oder Abnahmen der Gesamtkeimzahl nicht festzustellen.

3.6.2 Stuhlflora während Cefaclor-Einnahme

Während der Behandlung mit Cefaclor traten bei allen acht Probanden Cefaclor-resistente Keime in einer Konzentration von 10^4 Keime/g Stuhl auf (Tab. 31). Dabei handelte es sich um folgende Spezies:

<i>Proteus vulgaris</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Proteus morganii</i>	(bei 1 Probanden)
<i>Enterobacter cloacae</i>	(bei 4 Probanden)
<i>Enterobacter hafniae</i>	(bei 6 Probanden)
<i>Citrobacter freundii</i>	(bei 5 Probanden)
<i>Acinetobacter anitratus</i>	(bei 2 Probanden)
<i>Escherichia coli</i>	(bei 2 Probanden)

Obwohl bei allen Probanden eine Woche vor der Cefaclorgabe in keiner Stuhlprobe Cefadroxil-resistente Keime nachweisbar waren, zeigten sich wider Erwarten einen Tag vor der Cefaclorgabe bei 5 Probanden erneut resistente Stämme.

Dabei handelte es sich um:

<i>Enterobacter hafniae</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Enterobacter cloacae</i>	(bei 3 Probanden)
<i>Citrobacter freundii</i>	(bei 3 Probanden)

Bei einem Probanden (K.G.) bestand für *Citrobacter freundii* zwar eine Cefadroxilresistenz, nicht aber eine Cefaclorresistenz. Dasselbe Phänomen wurde bei einer Probandin (L.I.) am 1. Tag der Cefaclorgabe beobachtet. Am 2. Tag der Einnahme waren bei 5 Probanden resistente Stämme nachweisbar:

Proteus vulgaris (2x), *Enterobacter hafniae* (1x), *Acinetobacter anitratus* (1x) und *Citrobacter freundii* (1x).

Am 3. Tag wurden schließlich bei allen Probanden resistente Keime isoliert.

Während der gesamten Einnahmedauer blieben E.coli-Stämme bei 6 Probanden weiterhin sensibel. Bei den beiden Probanden, die an jeweils einem Untersuchungstag resistente E.coli aufwiesen, waren trotzdem gleichzeitig sensible E.coli-Stämme in einer Anzahl von 5×10^5 (K.G.) bzw. 3×10^7 (H.B.) vorhanden. Eine Selektion von *Pseudomonas aeruginosa* konnte wiederum nicht festgestellt werden.

Die Cefaclor-resistenten Stämme verschwanden innerhalb von einer Woche. Nach 7 Tagen waren alle Probanden frei von resistenten Keimen.

3.7. Verträglichkeit

Die Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die bei den einzelnen Probanden während der Einnahme von Cefaclor subjektiv empfundenen Beschwerden und objektiv aufgetretenen Symptome unter Cefadroxilgabe standen gastrointestinale Beschwerden im Vordergrund, während bei Cefaclorgabe keine Magen-Darm-Beschwerden auftraten. Lediglich 2 Probandinnen klagten am 5. bzw. 6. Tag über Beschwerden im Sinne einer leichten Vaginitis. Diarrhoen traten bei keinem Probanden auf. Die Verträglichkeit wurde von allen Probanden als gut bezeichnet. Hinsichtlich der Labordaten, die vor und nach der Therapie bestimmt wurden, ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen (Tab. 25-27).

Die Werte blieben im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite.

3.8. Vergleich Cefadroxil/Cefaclor

In der Tabelle 32 sind die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter beider Substanzen zusammengestellt.

Beide Cephalosporine unterscheiden sich kaum in der Höhe der erreichten Spitzenspiegel im Serum, wohl aber in der Zeit, nach der sie erreicht werden (Abb. 14). Dies gilt sowohl für den 1. als auch für den 8. Tag. Für Cefadroxil beträgt $x_{\max}$ am 1. Tag $107,1 \pm 30,9$ min, am 8. Tag $91,9 \pm 20,1$ min, $t_{1/2\beta}$ am 1. Tag $72,8 \pm 19,5$ min, am 8. Tag $72,3 \pm 17,0$ min. Cefaclor wird wesentlich schneller eliminiert: $t_{1/2\beta}$ am 1. Tag $38,2 \pm 9,7$ min, am 8. Tag $40,5 \pm 14,9$ min. Das Maximum der Serumspiegel ($x_{\max}$) wird bei Cefaclor am 1. Tag nach $62,3 \pm 20,6$ min erreicht, am 8. Tag nach $71,0$ min.

Eine synoptische Darstellung der Serumkonzentrationskurven beider Substanzen verdeutlicht nochmals diesen Sachverhalt (Abb. 9). Beide Cephalosporine unterscheiden sich auch in der AUC (Fläche unter der Serumkonzentrationskurve). Diese beträgt für Cefadroxil am 1. Tag $93,0 \pm 20,7$ mg/l h, für Cefaclor $43,3 \pm 10,6$ mg/l·h. Die statistische Berechnung nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zeigte, daß dieser Unterschied signifikant ist. Dies trifft auch für den 8. Tag zu: AUC für Cefadroxil $100,3 \pm 18,6$, für Cefaclor $43,1 \pm 7,2$ mg/l·h. Die Resistenzentwicklung in der Darmflora verhält sich bei beiden Substanzen annähernd gleich; sie tritt kurz nach Therapiebeginn auf und betrifft bei beiden Substanzen identische Keime (Ausnahme: Proband H.B., *Pseudomonas aeruginosa* unter Cefaclorthherapie). Allerdings verschwinden die resistenten Keime nach Ende der Cefaclorgabe sehr viel schneller - innerhalb einer Woche - als bei Cefadroxil, wo alle Probanden erst nach 14-21 Tagen frei von resistenten Stämmen waren.

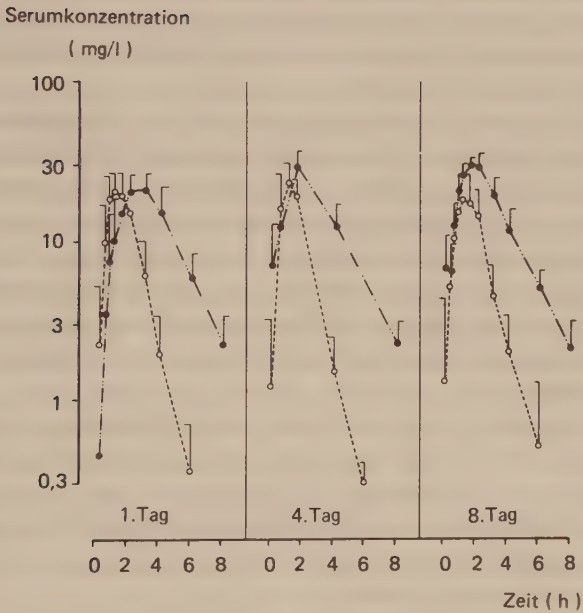


Abbildung 14: Mittlere Serumkonzentrationen (+ SD) von Cefadroxil und Cefaclor bei 8 nüchternen Probanden nach Applikation von 3 x 1000 mg/die.

4. Diskussion

4.1.1 Gastrointestinale Resorption von Pharmaka

Unter der Resorption von Arzneistoffen aus dem Gastrointestinaltrakt versteht man die Aufnahme aus dem Magen-Darm-Lumen in die Blutbahn. Nach Überwindung mehrerer Membransysteme (Darmmukosa, Kapillarendothel) gelangt die Substanz mit dem Blutstrom in die Vena portae oder wird durch den Lymphstrom zum Ductus thoracicus transportiert. Dabei ist die Überwindung der Epithelzelle wohl der geschwindigkeitslimitierende Schritt (98, 100).

In ausgedehnten Untersuchungen der Arbeitsgruppe Brodie, Hogben und Schanker (14, 45) wurde über die Resorption von Pharmaka eine sogenannte pH-Verteilungshypothese entwickelt. Für die angewandte Pharmakotherapie ergeben sich daraus folgende wichtige Aspekte: Schwache Säuren werden eher aus dem Magen, schwache Basen aus Darmabschnitten mit neutralem oder alkalischem Milieu resorbiert. Da aber die Absorptionsfläche und die Verweildauer im Darm viel größer sind, können auch schwache Säuren aus dem Darm resorbiert werden. Wichtig ist, daß die nicht ionisierte Form einer basischen oder sauren Substanz eher absorbiert wird, da die gastrointestinale Membran für die nicht-ionisierte, also lipophile Form einer Substanz permeabler ist ("non-ionic-diffusion"). Die treibende Kraft der Resorption ist überwiegend das Konzentrationsgefälle.

Bis auf einige zusätzliche Resorptionsformen, wie die Hypothese der Arbeitsgruppe um Higuchi (41) über die Ionen-Paar-Absorption und das Modell über die "konvektive Absorption" (100), die Aufnahme kleiner Moleküle mit einem Radius von etwa $4 \text{ \AA}$ durch wassergefüllte Poren einer Membran oder aktive Transportprozesse, gelten die ausgeführten Absorptionswege in Abhängigkeit vom pH-Wert des gastrointestinalen Milieus.

Neben diesen grundsätzlichen Parametern bestimmen weitere physiologische gastrointestinale Faktoren Geschwindigkeit und Umfang der Resorption oraler Pharmaka. Von besonderer Wichtigkeit sind hierbei Tonus und Motilität von Magen oder Dünndarm, da sie die Verweildauer und damit die Kontaktzeit des Pharmakons mit der Absorptionsfläche beeinflussen. Die Durchblutung der intestinalen Mukosa sowie der Umfang von Ferment- und Schleimproduktion verändern ebenfalls das Ausmaß der Absorption (75). Außerdem sind der Füllungszustand des gastro-intestinalen Lumens und die gleichzeitige Anwesenheit anderer, möglicherweise am Resorptionsort konkurrierender Substanzen von Bedeutung wie z. B. Nahrung und/oder Pharmaka. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung und Pharmaka kann zu einer Vielzahl von Interaktionsmöglichkeiten führen, da zum einen die zuvor erwähnten physiologischen Bedingungen im Magen-Darm-Trakt durch Nahrung verändert werden, zum anderen die Arzneistoffe direkt mit Nahrung oder Nahrungsbestandteilen reagieren können. Dabei kann die Nahrungsaufnahme die Resorption von Pharmaka reduzieren, unverändert lassen oder verbessern (126). Auch Alkohol, Coffein und Nikotin können - direkt oder indirekt - die Aufnahme eines Arzneimittels beeinflussen (29, 71).

Zu diesen physiologischen Faktoren, die die Absorption beeinflussen, addieren sich die diversen physikalisch-chemischen und galenischen Eigenschaften der zugeführten Substanzen, die in ihrer Gesamtheit der Biopharmazeutik zugeordnet werden. Hierunter werden die Applikationsformen des Pharmakons, die Teilchengröße und Form der Substanz (kristallin, amorph, polymorph) und galenische Hilfsstoffe wie z. B. Füllmittel, Bindemittel, Konservantien und Emulgatoren verstanden (75).

Die Summe der physiologischen und substanzspezifischen Faktoren bestimmen die sogenannte biologische Verfügbarkeit ("bioavailability") eines Arzneistoffes.

4.1.2 Bioverfügbarkeit ("bioavailability")

Die biologische Verfügbarkeit eines Pharmakons wird definiert als der Prozentsatz eines Medikamentes, der den systemischen Kreislauf in unveränderter, effektiver Form nach der Applikation erreicht (101). Nicht unter dieser Definition fallen die Reaktionen, die nach dem Erreichen des systemischen Kreislauf ablaufen, also die Verteilung, die Eiweißbindung, die Elimination oder die Metabolisierung der Substanz. Die quantitative Erfassung der biologischen Verfügbarkeit eines Medikamentes erfolgt zumeist mittels Messungen der Serummaximalkonzentration, der Zeit bis zum Erreichen dieses Maximalspiegels, der Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeitkurve und der kumulativen Urinelimination bei nicht metabolisierten Substanzen über einen limitierten Zeitraum. Die Serummaximalkonzentration korreliert mit dem Umfang der Medikamentenabsorption; sie wird jedoch auch von der Geschwindigkeit der Resorption bestimmt, da die Elimination der Substanz unmittelbar nach Erreichen des intravasalen Raumes beginnt und hieraus eine Spiegelreduktion resultiert.

Die Spitze der Serumkonzentrations-Zeitkurve ist dann erreicht, wenn die Geschwindigkeit der Substanzaufnahme in den intravasalen Raum die Geschwindigkeit der Substanzentfernung aus dem gleichen Raum durch Verteilung, Metabolismus (Biotransformation) oder renaler Elimination nicht mehr übersteigt. Die Zeit bis zum Erreichen der Serummaximalkonzentration hingegen steht in enger Korrelation zur Geschwindigkeit der Absorption.

Die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeitkurve gilt als der aussagekräftigste Parameter hinsichtlich der "bioavailability" auf der Basis von Serumkonzentrationsbestimmungen. Diese Fläche wird durch Integration der Serumspiegelkurve über die Zeitachse gewonnen und korreliert eng mit der Sub-

stanzmenge, die die systemische Zirkulation erreicht. Wichtig zur vollständigen Erfassung der resorbierten Menge ist eine ausreichend lange Messung der Serumspiegel; rechnerisch hat sich dabei die Interpolation der Fläche bis zum virtuellen Schnittpunkt der Serumspiegelkurve mit der Abszisse bewährt. Die Messung der Urinausscheidung ist besonders bei nicht metabolisierten Substanzen mit hoher renaler Eliminationsrate von Wert. Dabei sollte der Urin über eine Periode von mehreren Halbwertszeiten der jeweiligen Substanz gesammelt werden, um eine weitgehende quantitative Erfassung auch langsam resorbierter und eliminierter Medikamente zu gewährleisten.

In zahlreichen Untersuchungen, insbesondere von Digitalis- und Steroidpräparaten, ließen sich die wichtigsten Faktoren ermitteln, die die biologische Verfügbarkeit von oral verabreichten Pharmaka beeinflussen können.

Diese entsprechen im wesentlichen den schon zuvor erwähnten vielfältigen gastrointestinalen und pharmazeutischen Parametern, die die Absorption verändern; daher an dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung (58):

1. Eigenschaften des Medikaments

- Inaktivierung vor der gastrointestinalen Absorption
- Unvollständige Absorption
- Biotransformation während der Absorption oder in der Leber ("first pass effect")

2. Formulierung (pharmazeutisch/galenisch) des Arzneistoffes

- Zustand des Arzneistoffes (kristallin, amorph, Teilchengröße etc.)
- galenische Hilfsstoffe

3. Interaktionen mit anderen Substanzen im Gastrointestinaltrakt

- Nahrung
- Pharmaka

4. Merkmale des Patienten

- gastrointestinaler pH
- gastrointestinale Motilität
- gastrointestinale Perfusion
- gastrointestinale bakterielle Flora
- gastrointestinale anatomische Struktur
- Malabsorption
- Leberfunktion
- genetische Disposition

Probleme der oralen Chemotherapie

Vor ca. 30 Jahren beschrieb Weinstein et al. (124, englisches Zitat) die Problematik der Verteilung von antibakteriellen Substanzen: "While information concerning the concentration of drug in the blood is of great importance in studying its absorption and excretion, it may be of little or no value in ascertaining the actual quantity of antibacterial substance at a site of infection. There is little doubt that the 'tissue' level of penicillin is related to the blood concentration, but the degree of relationship, particularly as it involves the duration of antibacterial effect, is not settled."

Auch heute hat dieses Zitat noch seine Gültigkeit. Obwohl die Kenntnis derjenigen Faktoren, die die Gewebekonzentrationen von Antibiotika, die Penetration in extravaskuläre Kompartimente beeinflussen, wesentlich genauer geworden ist, gibt es immer noch keine endgültigen Richtlinien, welche kinetischen Parameter für einen optimalen antibakteriellen Effekt entscheidend sind. Zum einen sind die Serumspitzenspiegel von Bedeutung, da sie in wesentlichem Maße die Konzentration im Interstitium beeinflussen (3, 78, 124), zum anderen ist die Fläche unter der Kurve (AUC) ein wichtiger Parameter für Dauer und Ausmaß der Distribution in das Interstitium (6).

In einer neueren Untersuchung von Bergan 1981 über "Pharmacokinetics of Tissue Penetration" kommt der Autor zu dem Schluß, daß die totale AUC im Serum der entscheidende Parameter ist. Diese wiederum wird auch von Dosierungsmodalitäten nicht unwesentlich beeinflusst (63, 90, 91). So werden hohe extravaskuläre Spiegel nach multiplen Dosen auch bei Substanzen mit einer niedrigen Halbwertszeit erreicht. Dies gilt auch für Chemotherapeutika mit hoher Proteinbindung. Auch bei diesen Substanzen kann bei lockerer Affinität zum Trägerprotein durchaus mit ausreichend hohen extravaskulären Konzentrationen gerechnet werden (z.B. Cephazolin).

Die größere Gewebepenetration von Substanzen, die als Bolus appliziert werden, ist eine Folge der höheren AUC im Serum pro Zeiteinheit; denn die AUC der nicht gebundenen Substanz im Serum pro Zeiteinheit bestimmt den Transfer aktiver Substanzen an den peripheren Infektionsort (7).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß die neueren Untersuchungen und Diskussionen um die "postantibiotische Wachstumshemmung" von Bakterien (12, 80) und die "postantibiotische Leukozytenstimulation" (81, 95) sicher in Zukunft bei der Beurteilung einer effektiven antibakteriellen Therapie eine wichtige Rolle spielen werden. Darauf näher einzugehen, würden den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

4.2 Diskussion der mikrobiologischen Daten

4.2.1 Cefadroxil

Cefadroxil, das hydroxylierte Derivat des Cephalexin, hat ähnliche - in vitro - Eigenschaften wie das Ausgangsprodukt (16). Buck und Price (16) fanden eine vergleichbare Effektivität im grampositiven Keimspektrum, im Falle von *Streptococcus pyogenes* sogar eine zweifach bessere Aktivität als

bei Cephalexin. Im gramnegativen Bereich war Cefadroxil gleichermaßen aktiv gegenüber *E.coli* und *Proteus mirabilis*, während es eine deutlich geringere Aktivität gegenüber *Klebsiella pneumoniae*, *proteus vulgaris* sowie *Salmonella* Spp. zeigte. Auch gegen *Shigella* sp., *Haemophilus influenzae* und *Neisseria gonorrhoeae* ist Cefadroxil zweimal schwächer wirksam als Cephalexin. *Enterobacter* Spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* und *Proteus morgani* sind resistent gegenüber Cefadroxil.

Die Arbeitsgruppe von Harstein (38) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Im Vergleich zu Cephalexin fanden sie für Cefadroxil niedrige MIC-Werte gegenüber *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *E.coli*, während für *Klebsiella* Spezies ein MIC-Wert ermittelt wurde, der eine Verdünnungsstufe über der entsprechenden Konzentration vom Cephalexin lag (0,8 bzw. 16,0 mg/l).

Demgegenüber beschrieben Ripa und Prenna abweichende Ergebnisse (99). Sie bestimmten die MIC-Werte von Cephalexin und Cefadroxil vergleichend gegenüber acht verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterien-Spezies. Erst bei 100 mg/l fanden sie eine 90%ige Hemmung von *Klebsiella pneumoniae* durch Cefadroxil, während diejenige für Cephalexin bei 50 mg/l lag.

Ripa und Prenna untersuchten auch die β -Lactamasestabilität der beiden strukturverwandten Antibiotika. Bei zwei Enzymen aus *E.coli* und *Proteus mirabilis* zeigten beide Substanzen ähnliche Empfindlichkeit und Inaktivierungsraten. Gegen eine β -Lactamase aus *E.coli* sowie ein Enzym aus *Klebsiella pneumoniae* war Cefadroxil geringfügig stabiler. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit denen von Buck und Price (16), die ein ähnliches Verhalten gegenüber sieben verschiedenen β -Lactamasen ermittelten.

Leitner und Mitarbeiter (70) bestimmten die Bakterizidiekinetik diverser Bakterien nach Zusatz von Cefadroxil im Vergleich zu Cephalexin und Cephadrin in einem speziellen Versuchsmodell: Die Kulturen wurden denjenigen Wirkstoffkonzentrationen ausgesetzt, wie sie im menschlichen Serum nach Applikation von 500 mg der verschiedenen Antibiotika über einen Zeitraum von 1-8 Stunden durchschnittlich gemessen wurden.

Hierbei konnte für Cefadroxil eine überlegene bakterizide Wirksamkeit ermittelt werden.

4.2.2 Cefaclor

Die mikrobiologische Aktivität von Cefaclor ist vergleichbar mit der von Cephalexin, in vitro aber nachweisbar besser. Eine Wirkungssteigerung ist z.B. gegenüber den meisten grampositiven Kokken mit Ausnahme der Enterokokken zu beobachten. Im gramnegativen Spektrum ist Cefaclor besser wirksam gegenüber *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella* und *Salmonella*-Arten, sowie *Proteus mirabilis*, obwohl bei diesem Keim 32 mg/l von Cefaclor notwendig sind, um 75% der 32 untersuchten Stämme zu hemmen (10). Geringe oder keine Wirksamkeit besteht gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, indolpositive *Proteus* Spezies, *Enterobacter* und *Acinetobacter* (87). Diese Untersuchungsergebnisse wurden mehrfach überprüft und bestätigt (83, 109, 118). Die Wirkungssteigerung von Cefaclor zeigt sich nicht nur in niedrigeren Hemmwerten gegenüber solchen Bakterien, die charakteristischerweise zum Spektrum der oralen Cephalosporine gehören, sondern auch durch eine deutlich erhöhte Aktivität gegenüber *Haemophilus influenzae*. Wegen dieser Eigenschaft wird es von Weinstein (125) als "wichtige Ergänzung der bisher gebräuchlichen oralen Cephalosporine" bezeichnet. Bill und Washington (10) erreichten eine mehr als 90%ige Hemmung der β -lactamasepositiven und -negativen *Haemophilus*stämme bereits mit einer Konzentration von 2 mg/l.

Die Autoren stellten bei Erhöhung der Keimeinsaat von 10^4 auf 10^6 Keime/ml einen deutlichen Inokulumeffekt fest. Dieses Phänomen war sowohl bei den β -lactamasepositiven als auch bei den β -lactamasenegativen Stämmen nachweisbar. Bei den Vergleichssubstanzen lagen die Hemmkonzentrationen deutlich höher: für Cephalexin und Cefradin bei 8 mg/l bzw. 16 mg/l für β -lactamasenegative Stämme, für β -lactamasepositive Stämme sogar deutlich darüber. Bei höherer Keimeinsaat konnte selbst mit 128 mg/l aller getesteten oralen Cephalosporine keine 90%ige Wachstumshemmung mehr erreicht werden.

Vergleicht man einige der bisher durchgeführten Untersuchungen zur Wirkung von Cefaclor auf *Haemophilus influenzae* (Tab. 33), so zeigen sich starke methodisch bedingte Abweichungen. Es wurden sowohl Agarverdünnungs- als auch Bouillonverdünnungstests auf unterschiedlichen Medien und verschiedenen Inokula benutzt. Auch wenn die Ergebnisse deshalb nicht ohne weiteres vergleichbar sind, weisen die relativ niedrigen Hemmwerte aller Untersuchungen auf eine gute in vitro-Wirksamkeit von Cefaclor gegenüber *Haemophilus influenzae* hin. Als Vergleichsbasis diente die MIC_{90} , die minimale Antibiotikakonzentration, bei der mindestens 90% der untersuchten Bakterienstämme in ihrem Wachstum gehemmt werden. Scheld und Mitarbeiter (105) fanden eine deutlich höhere Aktivität von Cefaclor gegenüber *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* und *Proteus mirabilis* im Vergleich zu Cephalexin. Ebenso berichteten Laverdiere und Mitarbeiter (68) in einer Untersuchung von 19 Cephalosporinderivaten gegenüber Staphylokokken von einer generell schwächeren Wirksamkeit der oralen Derivate gegenüber parenteral applizierbaren Cephalosporinen. Lediglich Cefaclor war davon ausgenommen.

Da eine Korrelation zwischen Inokulumeffekt und der Empfindlichkeit der Cephalosporine gegenüber β -Lactamasen besteht, wurde die Untersuchung mit hohen und "normalen" Inokula durchgeführt.

Je nach Art des untersuchten Staphylokokkenstammes konnte auch hier ein Inokulumeffekt festgestellt werden.

Neu und Fu (87) untersuchten 556 Keime, die in der Klinik hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Cefaclor isoliert worden waren. Vergleichssubstanz war Cephalexin. Cefaclor zeigte eine vergleichbare Aktivität im grampositiven Bereich. Gegenüber *Haemophilus influenzae* (β -lactamasepositive und -negative Stämme) wies Cefaclor eine höhere Aktivität als Cephalexin auf. Ebenso war es aktiver gegenüber *E.coli*, *Salmonella*- und *Shigella*-Spezies, während es sich resistent gegen *Serratia*, *Acinetobacter*, indolpositiven *Proteus*stämmen und *Bacterioides* Spezies zeigte.

Cefaclor wurde durch die β -Lactamasen der Klasse 1 und etwas weniger der Klassen 4 und 5 zerstört und war resistent gegenüber den Enzymen der Klasse 3.

Interessanterweise waren die MIC-Werte von Cefaclor regelmäßig niedriger als die von Cephalexin, obwohl die Substanz in gleichem oder stärkeren Maße von den β -Lactamasen der untersuchten Bakterien zerstört wurde. Die Autoren schließen daraus, daß andere Faktoren (z.B. bessere Penetrationsfähigkeit, höhere Affinität zum Zielenzym) als die β -Lactamasestabilität für die antibakterielle Wirkungssteigerung beim Cefaclor verantwortlich sind.

4.3 Diskussion der kinetischen Daten

4.3.1 Berechnung der pharmakokinetischen Parameter

Durch Regressionsanalyse werden die Parameter einer Funktion bestimmt, die sich den im Versuch ermittelten Wertepaaren am besten annähern. Mittels EDV ist es heute möglich, auch komplizierte Modelle analytisch zu bearbeiten. Bei der praktischen Anwendung treten jedoch Probleme auf:

1. Die meisten Rechenverfahren benötigen die Anfangswerte für die Parameter als Startwerte für die Iterationen.
2. Liegen nur ungenaue Ausgangswerte vor, konvergiert das Regressionsverfahren nicht oder findet ein Nebenminimum.
3. Ist das gewählte mathematische Modell zur Erfassung des untersuchten Problems nur näherungsweise geeignet, muß ebenfalls damit gerechnet werden, daß das Regressionsverfahren nicht konvergiert.

Dabei kommt dem Punkt 3 die größte Bedeutung zu. Die Diskrepanz zwischen dem mathematischen Modell und den experimentellen Ergebnissen trat in den vorliegenden Untersuchungen besonders am 8. Tag auf. Es zeigte sich, daß das für den 1. Tag gewählte offene Zwei-Kompartiment-Modell nicht günstig war, da P_3 (Schnittpunkt der α -Geraden mit der Ordinate) $< 0,05$ oder aber P_4 und P_2 (Eliminationskonstanten) annähernd gleich waren und somit die Annahme einer zweiphasigen Elimination nicht gerechtfertigt war. Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren werden in dieser Arbeit, soweit es sich um $x_{\max}$ oder $y_{\max}$ handelt, die direkt gemessenen Werte berücksichtigt. Nur so ist ein Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Laboratorien sinnvoll.

4.3.2 Cefadroxil

Cefadroxil besitzt gegenüber Cefaclor günstige pharmakokinetische Eigenschaften. Die bessere Bioverfügbarkeit läßt sich an der größeren "Fläche unter der Kurve" (AUC) ablesen. Beide Substanzen erreichen etwa gleiche Spitzenkonzentrationen; die langsamere Elimination von Cefadroxil muß als günstig angesehen werden. Dieser Parameter gewinnt besonders im Hinblick auf die Compliance der Patienten an Bedeutung.

Es konnte gezeigt werden, daß auch bei zweimaliger Applika-

tion von 1000 mg pro die noch nach 12 Stunden Konzentrationen um 0,5-0,6 mg/l am Tage und am Morgen zwischen 1,6 und 2,7 mg/l nachweisbar waren (Tab. 13-16). Vergleicht man diese pharmakokinetischen Daten nach einmaliger Gabe mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Zahlen, so besteht eine recht gute Übereinstimmung (48, 67, 72, 76, 110).

Jolly et al. (48) untersuchten die kinetischen Parameter nach verschiedenen Dosierungen. Bei 1000 mg erzielten sie nach 1,59 Stunden einen Spitzenspiegel von 24,8 mg/l. Die Halbwertszeit wurde mit 1,51 Stunden angegeben.

Pfeffer und Mitarbeiter (92) verglichen Cefadroxil mit Cephalexin und Cephradin nach Gabe von je 500 mg. Sie ermittelten für Cefadroxil eine um etwa das Zweifache längere Halbwertszeit gegenüber den beiden anderen Cephalosporinen sowie eine größere AUC. Die Spitzenspiegel wurden nach 90 Minuten erreicht und lagen um 15 mg/l. Sie zeigten außerdem, daß die Serumkonzentrationen von Cefadroxil durch Mahlzeiten nicht beeinflußt wurden. Diese Beobachtung konnte von Lode und Stahlmann (76) bestätigt werden. Die Serumspitzenspiegel nach Gabe von 1000 mg lagen bei nüchterner Einnahme im Mittel bei $29,6 \pm 5,7$ mg/l und bei denselben Probanden nach der Einnahme eines Frühstücks bei $32,7 \pm 3,8$ mg/l. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe von Simon et al. (110) und La Rosa et al. (67). Versuche mit wiederholter Gabe wurden von Hartstein und Henness (38, 40) durchgeführt. Hartstein et. al (38) applizierten 500 mg 4 x alle 6 Stunden. Dabei wurde von ihnen keine Kumulation im Serum beobachtet. Lediglich die 6h-Mittelwerte zeigten einen leichten Anstieg nach jeder erneuten Gabe.

Henness et al. (40) untersuchten verschiedene Dosierungen von Cefadroxil über 5 Tage. Eine Kumulation wurde selbst bei 6 g/die nicht beobachtet. In einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe (48) wurden zwar höhere und über längere Zeit aufrecht erhaltene Serumspiegel beschrieben, aber keine Kumulationstendenz im Serum beobachtet.

In unserer Studie wurde eine Kumulation bei den individuellen Spitzenkonzentrationen und den morgendlichen Konzentrationen festgestellt. Diese Daten (Spitzen- und Talspiegel) wurden von oben genannten Autoren nicht gemessen (40, 48).

Der Anstieg der morgendlichen Cefadroxilkonzentrationen ist überraschend. Wahrscheinlich kann dieses Phänomen durch eine stärkere Urinazidität während der nächtlichen Schlafphase erklärt werden. Da diese Substanz als schwache Säure bei einem sauren Urin-pH Überwiegend in ihrer undissoziierten Form vorliegt, wird sie aufgrund der damit verbundenen erhöhten Lipophilie stärker tubulär rückresorbiert als bei einem leicht alkalischen Urin-pH, wie er meistens am Tage nachweisbar ist. Dann nämlich liegt die Substanz Überwiegend dissoziiert und damit ionisiert vor, was zur Folge hat, daß weniger Substanz rückresorbiert und mehr ausgeschieden wird. Diese Beobachtungen wurden von Dettli et al. (23) bei zwei Sulfonamiden (Sulfasymazin, $pK_a=5,5$; Sulfanilamid, $pK_a=10,5$) gemacht. Bei Sulfasymazin war die Halbwertszeit nachts auf das Dreifache verlängert, während die Halbwertszeit des Sulfanilamid unverändert blieb. Diese Befunde wurden mit der Theorie der "non-ionic-transcellular-diffusion" erklärt. Therapeutisch hätten diese Beobachtungen den Vorteil, daß die Sorge um zu niedrige Arzneimittelspiegel während des langen nächtlichen Dosierungsintervalls unbegründet erscheint.

Bei renal eliminierten Arzneimitteln mit längerer Halbwertszeit ist eine Untersuchung der Eliminationsverhältnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz wichtig.

Humbert und Mitarbeiter (46) verglichen 20 Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Niereninsuffizienz mit den Werten nierengesunder Probanden. Nach einmaliger Gabe von 1000 mg konnten sie eine Verlängerung der Serum-Eliminationshalbwertszeit von 1,4 auf maximal 25,5 Stunden feststellen. Die Autoren empfahlen eine Dosisanpassung durch Verlängerung des Applikationsintervalls auf 24 bis 36 Stunden bei Kreatinin-Clearance-Werten von 20-40 ml/min. Ähnliche Resultate publizierten Cutler, Blair und Kelly (19) sowie Leroy et al. (72).

4.3.3 Urinrecovery

Im Vergleich zu Cefaclor ist Cefadroxil eine Substanz, die eine hohe Wiederfindungsrate im Urin aufweist und so vergleichbar mit Cephalexin ist. Buck und Price (16) beschrieben für beide Substanzen bei Ratten eine Urinrecovery über 24 Stunden von 68%.

Beim Menschen liegen die Wiederfindungsraten noch höher. Pfeffer et al. (92) fanden im Mittel 88% der Dosis über 12 Stunden wieder, Henness und Mitarbeiter (40) 85,5% der Dosis innerhalb von 12 Stunden. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Recoveryraten (38, 46, 67, 72, 110). Die Wiederfindungsraten in den eigenen Versuchen lagen bei $106,1 \pm 21,3\%$ am 1. Tag über 0-8 Stunden und $98,2 \pm 26,9\%$ am 8. Tag (Tab. 7a + b). Bei dem zweiten Versuch mit 2×1000 mg wurde für die Urinrecovery über 12 Stunden nach initialer Gabe $74,4 \pm 16,9\%$ ermittelt. Wie aus Tabelle 7a ersichtlich, liegen bei 4 Probanden die ausgeschiedenen Cefadroxilmengen über 1000 mg und damit über 100% der applizierten Dosis. Hierfür gibt es drei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Schwankungen in der pharmazeutisch-technischen Abfüllung (contence uniformity) in Form einer beabsichtigten Überfüllung der Arzneikapseln mit Wirkstoff, um den deklarierten Gehalt bis zum Verfallsdatum mindestens zu garantieren.
2. Wie im Kapitel "Material und Methodik" erwähnt wurde, besitzt die hier benutzte mikrobiologische Nachweismethode (Agar-Diffusionstest) eine Bestimmungsfehlergrenze von ca. $\pm 6\%$.
3. Die Auswirkung der erheblichen Vorverdünnungen bei Konzentrationsbestimmungen im Urin und dem damit verbundenen Fehler.

4.3.4 Cefaclor

Die Spitzenspiegel im Serum nach Gabe von Cefaclor wurden in eigenen Versuchen nach 60 Minuten erreicht. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten anderer Autoren überein (62, 73, 121). Meyers et al. (82) bestimmten die pharmakokinetischen Parameter nach nüchterner einmaliger Gabe von 250 bzw. 500 mg Cefaclor. Die höchsten Konzentrationen wurden ebenfalls nach einer Stunde erreicht und die Halbwertszeit mit 42 Minuten angegeben. Die in eigenen Versuchen ermittelte Halbwertszeit war mit 38 Minuten fast gleich. Hodges und Mitarbeiter (43) führten pharmakokinetische Studien mit verschiedenen Cefaclor-Dosierungen durch.

Die Spitzenkonzentration nach Gabe von 1000 mg lag bei 25,4 mg/l und wurde nach 60 Minuten erreicht. In unserer Studie lag die höchste Konzentration bei 23,4 mg/l und wurde ebenfalls nach 60 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit wird mit 0,76 h angegeben und liegt damit etwas über der in eigenen Versuchen ermittelten Halbwertszeit von 0,63 Stunden.

Santoro und Mitarbeiter (104) konnten bei Cefaclorgabe postprandial feststellen, daß die Spitzenspiegel um etwa die

Hälfte niedriger lagen (12,4 mg/l versus 6,1 mg/l) und 1 bzw. 2 Stunden später als bei nüchterner Einnahme erreicht wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Lode und Stahlmann (76):

Die Spitzenspiegel lagen nach Einnahme eines Standardfrühstücks um etwa 1/3 niedriger als nach Nüchterneinnahme.

Santoro (104) überprüfte die Auswirkung einer simultan verabreichten Probenecid-Dosis, die zu einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit führte.

McCracken et al. (79) ermittelten bei Kindern weitgehend die gleichen pharmakokinetischen Parameter wie bei Erwachsenen. Cefaclor und Cephalexin 10 bzw. 15 mg/kg KG wurden miteinander verglichen. Dabei wurden bei Cefaclorgabe Spitzenkonzentrationen erreicht, die etwa um die Hälfte der von Cephalexin erreichten Werte ausmachten. McCracken (79) sah keine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung (Milch), wenn die AUC als Beurteilungsgrundlage gewählt wurde. Die Spitzenkonzentrationen waren allerdings niedriger. Wiederholte Gaben von Cefaclor wurden von Hodges et al. (43) mit 3 x 250 mg und 3 x 500 mg über 7 Tage und von Meyers et al. (82) mit 4 x 250 mg und 4 x 500 mg über 5 Tage untersucht. In beiden Studien konnte keine Kumulation nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Daten gut überein. Auch nach Gabe von 3 x 1000 mg über 8 Tage konnte eine Kumulation nicht nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades wurde eine Verlängerung der Serumhalbwertszeit auf 3 Stunden beobachtet (104).

Im Vergleich zu nierengesunden Probanden mit 0,6 h (eigene Untersuchungen) ist die Verlängerung der Halbwertszeit relativ gering und spricht für einen weiteren, nicht-renalen Eliminationsweg der Substanz.

Bloch und Mitarbeiter (11) kamen zu ähnlichen Ergebnissen; so war die Halbwertszeit bei anurischen Patienten ebenfalls auf drei Stunden verlängert im Vergleich zu 0,6 bis 1 Stunde bei gesunden Probanden. Berman et al. (8) ermittelten nach einmaliger nüchterner Gabe von 1000 mg Cefaclor bei 17 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mittlere Serumspitzenkonzentrationen von $48,3 \pm 19,8$ mg/l, die innerhalb von 4 Stunden erreicht wurden mit einer Halbwertszeit von $2,3 \pm 0,3$ Stunden. Nach 24h wurden keine Spiegel mehr gemessen. Unter Haemodialysebedingungen verkürzte sich die Halbwertszeit auf $1,6 \pm 0,3$ Stunden. Bei 5 Patienten wurden 500 mg Cefaclor alle 6h gegeben. Auch unter diesen Bedingungen wurde keine Akkumulation nachgewiesen. Die mittlere Serumkonzentration nach 4 Stunden lag bei $6,0 \pm 5,6$ mg/l, und die Talkonzentration wurde im Mittel mit $10,6 \pm 4,5$ mg/l nach 6 Stunden angegeben.

Spyker und Mitarbeiter (115) untersuchten bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance-Werte von < 100 ml/min > 5 ml/min) Cefaclor und Cephalexin im Vergleich. Sie fanden eine hohe Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und Serumhalbwertszeit bei beiden Substanzen. Bei anurischen Patienten wurde eine Verlängerung der Halbwertszeit von Cefaclor auf 2,3 Stunden beobachtet, bei Cephalexin sogar auf 15,4 Stunden. Aus diesen Ergebnissen kann für Cefaclor abgeleitet werden, daß das übliche Dosierungsintervall von 6-8 Stunden keiner Modifikation bedarf, da die Eliminationshalbwertszeit bei anurischen Patienten kaum erhöht wird.

Dieselbe Arbeitsgruppe berichtet in einer späteren Studie (116) bei Hämodialyse-Patienten über eine Halbwertszeit von 2,8h ohne Dialyse, 1,5h während Dialyse. Daher empfehlen sie eine zusätzliche Dosis nach der Dialyse.

4.3.5 Urinrecovery

Die Urinrecovery-Ergebnisse von Cefaclor werden durch die mangelhafte Stabilität der Substanz beeinflusst. Die geringe Stabilität in Serum und Urin wurde schon 1977 beschrieben (66). Hierdurch können die pharmakokinetischen Ergebnisse von Versuchen mit Cefaclor ungünstig beeinflusst werden. Probleme dieser Art wurden bereits für Cephalotin beschrieben (127).

Stahlmann (117) stellte trotz sorgfältigen methodischen Vorgehens (Aufbewahrung im Kühlschrank, rasche Verarbeitung der Proben, Kühlzentrifuge) einen Verlust an antibakterieller Aktivität durch chemische Zersetzung fest, die deutlich höher lag als bei den Vergleichssubstanzen (Cefadroxil, Cephallexin und CGP 9000). Daher ist eine absolut parallele Handhabung von Untersuchungs- und Standardproben bei der Bestimmung von Cefaclor im Bioassay notwendig. Bei gleichen Hydrolyseraten in beiden Ansätzen wird der Fehler, der durch diesen Abbau entsteht, eliminiert. Dieser Aktivitätsverlust von Cefaclor wurde auch von anderen Autoren beschrieben (28, 62). Unter diesem Aspekt sind auch die relativ niedrigen Wiederfindungsraten dieser Substanz im Urin zu sehen. Sie schwanken bei verschiedenen Autoren (28, 31, 57, 94) zwischen 50 und 70%. Die eigenen Daten für 0-8h liegen mit $52,4 \pm 16,8\%$ der applizierten Dosis am ersten Tag und $40,0 \pm 26,4\%$ am 8. Tag ebenfalls in diesem Bereich (Tab. 24a und b).

4.4 Proteinbindung

Die Bedeutung der Proteinbindung im Serum für die therapeutische Effektivität ist lange diskutiert und früher eher überbewertet worden. Zur Charakterisierung der therapeuti-

schen Eigenschaften eines Antibiotikums sollte die Proteinbindungsrate nur zurückhaltend berücksichtigt werden. Nur sehr hohe Proteinbindungswerte ($>90\%$) behindern die Penetration ins Gewebe und sind somit ungünstig (123). Gebräuchliche Bestimmungsmethoden sind Ultrafiltration bzw. Ultrazentrifugation. Beide Methoden liefern allerdings meistens zu niedrige Werte (123).

4.4.1 Cefadroxil

Für Cefadroxil wurden in verschiedenen Arbeitsgruppen Proteinbindungswerte zwischen 12 und 20% angegeben (16, 99). Simon (110) bestimmte die Eiweißbindung oraler Cephalosporine im Serum und im Hautblasenpunktat durch Ultrafiltration. Sie war für Cefadroxil im Serum und Punktat gleich, nämlich 20%.

4.4.2 Cefaclor

Es sind bisher nur wenige Arbeiten über die Serumproteinbindung von Cefaclor erschienen. Tally et al. (120) ermittelten mittels Ultrafiltration Werte zwischen 47 und 57%. In einer anderen Mitteilung wird sie mit 23,5% angegeben.^a

^a Eli Lilly GmbH, 1979, Informationen zum Präparat Panoral^R, Einführungsprospekt, S. 5

4.5 Mikrobiologische Veränderungen der Darmflora

4.5.1 Allgemein

Es ist seit langem bekannt, daß Chemotherapeutika zum Teil massiv in die physiologische Darmbesiedlung eingreifen und je nach Wirkungsspektrum und Applikationsart zu reproduzierbaren Keimverschiebungen führen. In Deutschland wurden vor allem von Knothe (52, 53, 106) wesentliche Untersuchungen über diese Einflüsse durchgeführt. In einer frühen Übersichtsarbeit (106) wurden von Schroeter, Seeliger und Knothe die *in vitro*- und *in vivo*-Wirkungen verschiedener Antibiotika auf die Darmflora beschrieben.

Die Stuhlproben repräsentieren lediglich den Inhalt des Dickdarms, eher noch des Rektums und des Sigmoids. Daher ist unter Darmflora immer nur die Besiedlung dieses Darmabschnittes zu verstehen. Die normale Darmflora setzt sich zur Hauptsache aus anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen- und Bifidobakterien zusammen. Sie ergeben etwa 99% aller anzüchtbaren Keime: *Bacteroides*-Spezies 30-60%, Bifidobakterien 20-50%. Die übrigen Keimgruppen wie *E.coli* und Enterokokken sind meist erst in Verdünnungsstufen nachzuweisen, die zwei Zehnerpotenzen unter den anaeroben Spezies liegen. *E.coli* machen ca. 1-11% der Keime aus, Enterokokken 1-6%. Darüber hinaus können bei einer Reihe von Gesunden noch andere Keime gefunden werden wie Staphylokokken, *Proteus*-Spezies, Keime der *Klebsiella*-*Enterobacter*-Gruppe, *Pseudomonas aeruginosa* oder Sproßpilze. Dieser mehr passage-re Flora-Anteil, der in seiner qualitativen und quantitativen Zusammensetzung offensichtlich umgebungsabhängig ist, kann sich unter bestimmten Bedingungen während einer Antibiotikatherapie stark vermehren und die übrigen Flora-Anteile verdrängen (106). Weiter ist die Darmflora - obwohl zah-

lenmäßig relativ konstant - zum Teil erheblichen physiologischen Schwankungen unterworfen, die zumeist neben individuellen Gegebenheiten durch exogene Einflüsse, wie z.B. Nahrung, Lebensalter etc. hervorgerufen werden. Unter diesem Hintergrund sind Veränderungen der Darmflora bei Antibiotikagabe stets kritisch zu diskutieren.

4.5.2 Standard-Antibiotika

Der Einfluß von Penicillinen wurde in Deutschland vor allem von Knothe (53, 54) untersucht.

Unter Penicillin G und V kommt es zu einer Reduzierung der Bifidus- und Bacteroides-Flora, sowie der aeroben und anaeroben Sporenbildner, während die Enterobakterien und Enterokokken keine Beeinflussung erfahren. Aminopenicilline verursachen vor allem eine deutliche Reduzierung der Bifidusbakterien sowie der gramnegativen Anaerobier. Enterokokken, Laktobazillen, E.coli und Clostridien werden ebenfalls reduziert, während Ampicillin-resistente Flora-Anteile aus der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe, Citrobacter und einige Proteus-Spezies zunehmen (53, 54). Nach Bekanntwerden der extrachromosomalen Resistenzmechanismen bei Bakterien wurden von verschiedenen Autoren Untersuchungen über die Bedeutung dieses Phänomens an der Darmflora vorgenommen (21, 22, Knothe, persönliche Mitteilung).

So beschreibt Knothe (54) nach Ampicillin-Medikation einen Nachweis resistenter, zum größten Teil R-Faktor tragender E.coli, während empfindliche E.coli-Stämme reduziert werden. Weiter kommt es zu einer Selektion von Klebsiellen und Enterobacter. Der Einfluß auf die übrige Keimflora deckt sich mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen (53, 106). In einer späteren Studie bestätigt Knothe diese Beobachtungen.

Bei Pivampicillin, das zu ca. 90% im Dünndarm resorbiert wird, sind diese Veränderungen kaum nachzuweisen (54).

Über den Einfluß der Tetrazykline auf die Darmflora, insbesondere die Resistenzentwicklung bei E.coli-Stämmen, wird von mehreren Autoren berichtet. So beschreiben Hirsh et al. (42) eine erhebliche Zunahme resistenter E.coli-Stämme, verglichen mit der Zahl derer, die vor der Therapie isoliert worden waren. Diese Beobachtungen wurden von anderen Autoren bestätigt (52, 55, 56, 108). Darüber hinaus kommt es während der Tetrazyklingabe zu einer beträchtlichen Reduzierung der anaeroben Lakto- und Bifidusbakterien, ebenso wie zu einer Verminderung der Bacteroides-Spezies (52, 53). Auch die Enterokokken zeigen zunächst einen geringen Abfall, während sie nach der Reduktionsphase wieder ansteigen. In dieser zweiten Phase erfolgt auch eine Vermehrung der Laktobazillen sowie der Bacteroidesgruppe, ebenfalls ein Anstieg der Tetrazyklin-resistenten Flora.

Für diese Keimvermehrung gibt es bislang noch keine zufriedenstellende Erklärung (52). Nach Beendigung der Therapie erfolgt innerhalb weniger Tage eine Normalisierung der Darmflora.

Diese Beobachtungen wurden lediglich bei oraler Tetrazyklinalgabe gemacht; bei parenteraler Gabe, bei der wesentlich geringere Konzentrationen im Darm auftreten, gab es keine vergleichbaren Keimverschiebungen (52).

Der Einfluß von Aminoglykosid-Antibiotika auf die Darmbesiedlung nach oraler Gabe wurde besonders im Hinblick auf die klinische Anwendung zur Behandlung der dekompensierten Leberinsuffizienz bzw. auch zur Darmentkeimung für präoperative Zwecke eingehend untersucht. So wurde eine Reduzierung der Bacteroides- und der Bifidusgruppen (53), ein Verschwinden bzw. eine starke Reduktion der E.coli-Bakterien, eine gelegentliche Verminderung der Enterokokken sowie der Clostridien beschrieben (53, 106). Eine Darmsterilisierung konnte jedoch nicht erreicht werden (53).

4.5.3 Cephalosporine

Die ersten Untersuchungen über den Einfluß von Cephalosporine auf die Darmflora wurden 1969 von den Arbeitsgruppen Gaya et al. (30) und Janbon und Mitarbeitern (47) veröffentlicht. Gaya berichtete über 7 von 12 Patienten, bei denen während einer oralen Cephalexintherapie *Pseudomonas aeruginosa* isoliert werden konnten im Vergleich zu 1 von 16 Patienten in der Kontrollgruppe. In dieser Studie wurde derselbe *Pseudomonas*stamm sowohl in der klinikseigenen Küche als auch im Essen der Patienten nachgewiesen, sodaß man hier einen Zusammenhang vermuten könnte. Janbon (47) berichtete über eine deutliche Zunahme von *Enterobacter*-Spezies und *Citrobacter* während einer 5-tägigen Einnahme von Cephalexin, während das Wachstum von *E.coli* weitgehend unbeeinflußt blieb. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren (37, 39). Auch unsere Untersuchungen stimmen mit den zuletzt genannten überein. Eine Selektion von Enterokokken, wie bei Heimdahl et al. (39) beschrieben, konnte nicht bestätigt werden.

Bei Heimdahls (39) Untersuchungen wurde Cefoxitin 2 x 2 g innerhalb von 12 Stunden gegeben. Dabei stellte er eine Reduktion von Enterobakterien innerhalb der ersten 3 Tage fest (eine weitere Differenzierung wurde nicht angegeben), eine Zunahme der Cefoxitin-resistenten Enterokokken und bei 3 von 6 Patienten ein Auftreten von *Pseudomonas aeruginosa*.

Bei der anaeroben Flora wurde eine signifikante Reduktion von *Bacteroides*-Spezies und *Fusobakterien* beobachtet, während die grampositiven, nicht Sporen bildenden Stämme relativ konstant blieben. Die Enterobakterien erholten sich nach 3 Tagen wieder, die anaerobe Flora erst nach zwei Wochen. In unseren Untersuchungen konnte keine Veränderung bei der anaeroben Kolonbesiedlung festgestellt werden.

In einer Studie mit Ceftizoxim über 8 Tage von Lode et al. (77) wurde ebenfalls über einen Anstieg der Enterokokken berichtet. Weiter beobachteten sie eine Reduktion sensibler E.coli-Stämme und eine Selektion von Klebsiella pneumoniae, Enterobacter- und Citrobacter-Spezies.

Mulligan et al. (84) beschrieben eine Reduktion von Enterobakterien und anaeroben Bakterien bis unter die Nachweisgrenze während einer Cefoperazon-Therapie bei 4 Patienten; ebenso trat eine Suppression der anaeroben Flora sowie eine Selektion von Pseudomonas-Spezies bei 3 Patienten auf.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Während oraler Cephalosporingabe läßt sich keine Reduktion sensibler E.coli-Stämme nachweisen, wie sie von anderen Autoren (77, 84) berichtet wird. Bei dem Auftreten von resistenten Bakterien handelt es sich um primär resistente Keime, die durch den Selektionsdruck des Antibiotikums eine Wachstumshemmung zeigten - eine Beobachtung, die auch bei anderen Antibiotika, insbesondere Aminopenicilline und Tetracycline, gemacht wurde (54, 56, 106, Knothe, persönliche Mitteilung).

Eine Normalisierung der Darmflora wird jedoch kurze Zeit nach Therapieende wieder erreicht, und zwar bei Cefaclor deutlich schneller als bei Cefadroxil.

Eine Selektion von Pseudomonas-Spezies konnte in den eigenen Untersuchungen wie auch von anderen Autoren (37, 55, 84) nicht nachgewiesen werden. Ebenso fehlte ein Anstieg von Enterokokken.

Inwieweit die gewonnenen Untersuchungsergebnisse Hinweise auf mögliche Gefahren bei breiter Anwendung von Cephalosporinen geben können, läßt sich abschließend noch nicht sicher sagen.

Wenn man allerdings bedenkt, daß hospitalisierte Patienten gegenüber nicht hospitalisierten auch ohne antibiotische Therapie eine Zunahme resistenter Keime gegen eine Reihe von Antibiotika zeigen (55, 56, 69), dann wird möglicherweise in Zukunft mit einer Zunahme von z.B. resistenten Enterobacter- oder Citrobacter-Spezies zu rechnen sein, die dann als Erreger nosokomialer Infektionen eine Rolle spielen könnten. Zumindest sind ähnliche Entwicklungen nach breiter Anwendung von Ampicillin aufgetreten (55). Hier konnte die resistente Darmflora als Reservoir für entsprechende Infektionen verantwortlich gemacht werden. Ob dies allerdings für Cephalosporinantibiotika gleichermaßen zutrifft, bleibt abzuwarten. In jedem Fall ist aber ein gezielter und überlegter Einsatz von Cephalosporinen - wie bei allen anderen Chemotherapeutika - zwingend notwendig.

5. Zusammenfassung

Für die therapeutische Anwendung oraler Cephalosporine - in den vorliegenden Untersuchungen: Cefadroxil und Cefaclor - ist die Pharmakokinetik neben den mikrobiologischen Eigenschaften und der Toxizität der Substanzen von wesentlicher Bedeutung. In diesem Rahmen interessiert vor allem die Kinetik über eine längere Applikationsdauer, um Kumulationstendenzen und mögliche Unverträglichkeiten zu erfassen. Darüber hinaus ist die Selektion und Resistenzentwicklung in der Darmflora häufig ein Hinweis auf eine langfristige Resistenzentwicklung unter bestimmten Chemotherapeutika; aus diesem Grund untersuchten wir über 8 Tage den Einfluß der beiden oralen Cephalosporine auf die Darmflora.

In einer vergleichenden Studie mit acht gesunden, freiwilligen Probanden wurden die Serumkonzentrationen am 1., 4. und 8. Tag während einer 8-tägigen Therapie mit 3 x 1,0 g Cefadroxil bzw. Cefaclor und 2 x 1,0 g Cefadroxil pro Tag bestimmt. Die Serumkonzentrationen wurden am 1. und 8. Tag jeweils vor und nach 15, 30, 45 und 60 Minuten sowie nach 1,5, 2, 3, 4, 6 und 8 Stunden und am 4. Tag vor sowie nach 0,5 (1), 4 und 8 (6) Stunden nach der oralen Nüchtereinnahme bestimmt.

Als mikrobiologischer Assay wurde der Agardiffusionstest eingesetzt. Teststämme waren *Bacillus subtilis* ATCC 6633 und *Sarcina lutea* ATCC 9341. Die unteren Nachweisgrenzen lagen für beide Cephalosporine bei 0,3 mg/l im Serum und Puffer. Die Darmflora wurde vor, während und nach der Antibiotikaapplikation untersucht. Parameter waren: die Gesamtkeimzahl pro g Stuhl, Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und Pilze sowie die Resistenzentwicklung und das Auftreten von Parallelresistenzen.

Die mittlere maximale Cefadroxil-Konzentration bei einer Dosierung von $3 \times 1,0$ g pro Tag zeigte einen Anstieg von $27,5 \pm 5,1$ mg/l (1. Tag) auf $33,2 \pm 7,7$ mg/l (4. Tag) und $35,5 \pm 5,9$ mg/l am 8. Tag. Bei den Talkonzentrationen (8-Stunden-Wert) ließ sich ebenfalls ein Anstieg von $2,2 \pm 0,8$ mg/l am 1. Tag auf $4,3 \pm 3,5$ mg/l am 8. Tag nachweisen. Die morgendlichen Cefadroxil-Talkonzentrationen waren alle höher als die während des Tages gemessenen 8-Stunden-Werte. Auch bei der Dosierung von Cefadroxil von $2 \times 1,0$ g pro Tag konnte ein Anstieg der mittleren Maximalkonzentration von $29,7 \pm 4,0$ mg/l am 1. Tag auf $34,3 \pm 7,0$ mg/l am 8. Tag beobachtet werden. Nach 12 Stunden lagen die Konzentrationen noch bei $0,6 \pm 0,3$ mg/l.

Cefaclor hingegen wies keine Kumulation während der 8-tägigen Therapie auf. Die mittleren Maximalspiegel lagen bei $28,7 \pm 5,8$ mg/l am 1. Tag, $31,5 \pm 10,2$ mg/l am 4. Tag und $29,3 \pm 6,4$ mg/l am 8. Tag.

Resistenzen in der Darmflora entwickelten sich bis zum 3. Tag der Cefadroxilgabe bei 7 von 8 Probanden. Dabei handelte es sich um folgende Stämme: *Enterobacter hafniae* und *cloacae*, *Proteus morganii* und *vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* sowie bei einem Probanden *Pseudomonas anerginosa*.

Resistente Stämme wurden ebenfalls während der Cefaclorgabe bei allen 8 Probanden festgestellt. Es handelte sich um folgende Bakterien: *Enterobacter hafniae* und *cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus morganii* und *vulgaris*, *Acinetobacter anitratus* und bei 2 Probanden auch *E.coli*.

1 bis spätestens 3 Wochen nach Ende der Applikation waren die resistenten Stämme bei beiden Antibiotika wieder unter der unteren Nachweisgrenze, die bei 10^4 /g Stuhl lag.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Cefadroxil gegenüber Cefaclor die günstigeren kinetischen Eigenschaften aufweist; die Applikation von 2 x 1 g pro die führt zu ausreichend hohen Serumspiegeln. Beide Cephalosporine führen in der Darmflora zu einer Selektion primär resistenter Keime. Diese Beobachtung könnte für die langfristige Resistenzentwicklung von Bedeutung sein. Bei Cefaclor erfolgt eine Normalisierung der Darmflora bereits nach 8 Tagen, bei Cefadroxil erst nach 3 Wochen. Die Verträglichkeit beider Cephalosporine war im ganzen gut. Allerdings traten bei Nüchterneinnahme von Cefadroxil gastrointestinale Beschwerden wesentlich häufiger auf als bei Cefaclor.

6. Literaturverzeichnis

1. Abraham, E.P., Olson, B.H., Newton, G.G.F., Schurmans, D.H., Schenck, J.R., Fisher, M.W., Hargie, M.P., Fasari, S.A., 1955, Identity of Cephalosporin N and Synematin B, Nature, 176, 551-553.
2. Baillard, B.E., 1968, Teaching Biopharmaceutics at the University of California, Amer. J. Pharm. Educ., 32, 938-957.
3. Barza, M., and Weinstein L., 1974. Penetration of antibiotics into fibrin foci in vivo. I. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots, abscesses, and interstitial fluid, J. Infect. Dis., 129, 59-65.
4. Barza, M., Brusck, J., Bergeron, M.G., Weinstein, L., 1974, Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo III. Intermittent vs. continuous infusion and the effect of Probenecid, J. Infect. Dis., 129, 73-78.
5. Bennett, J.V., Brodie, J.L., Benner, E.J., and W.M.M. Kirby, 1966, Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens, Appl. Microbiol., 14, 170-178.
6. Bergan, T., 1978, Kinetics of tissue penetration, Scand. J. Infect. Dis., 14 (Supl.), 36-46.
7. Bergan, T., 1981, Pharmacokinetics of Tissue Penetration of Antibiotics, Rev. Infect. Dis., 3, 45-66.

8. Berman, S.J., Boughton, W.H., Sugihara, J.G., Wong, E. G.C., Sato, M.M., Siemsen, A.W., 1978, Pharmacokinetics of Cefaclor in patients with end stage renal disease and during hemodialysis, Antimicrob. Ag. Chemother., 14, 281-283.
9. Beutel, P., 1976, SPSS - Statistik-Programmsystem für die Sozialwissenschaften, G. Fischer, Stuttgart - New-York, S. 1-213.
10. Bill, N.J., Washington, J.A., 1977, Comparison of in vitro activity of cephalexin, cephradine and cefaclor, Antimicrob. Ag. Chemother., 11, 470-474.
11. Bloch, R., Szwed, J.J., Sloan, R.S., Luft, F.C., 1977, Pharmacokinetics of Cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 730-732.
12. Bundtzen, R.W., Gerber, A.U., Cohn, D.L., Craig, W.A., 1981, Postantibiotic Suppression of Bacterial Growth, Rev. Infect. Dis., 3, 28-37.
13. Braveny, I., 1979, In vitro Aktivität von Cefaclor gegen Haemophilus influenzae im Vergleich zu verschiedenen oralen Chemotherapeutika, Infection, 7, (Suppl. 6), 532-535.
14. Brodie, B.B., Hogben, C.A., 1957, Some physical - chemical factors in drug action, J. Pharmacy Pharmacology, 9, 345-349.
15. Brotzu, G., 1948, Studies on new Mydete, Lavori dell' Istituto di Igiene di Cagliari, 1.

16. Buck, R.E., Price, K.E., 1977, Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin, Antimicrob. Ag. Chemother., 11, 324-330.
17. Chauvette, R.R., Flynn, E.H., Jackson, B.G., Lavagnino, E.R., Morin, R.B., Mueller, R.A., Pioch, R.P., Roeske, R.W., Ryan, C.W., 1962, Chemistry of Cephalosporin Antibiotics: II. Preparation of a New Class of Antibiotics and Relation of Structure to Activity, J. Amer. Chem. Soc., 84, 3401-3402.
18. Cabana, B.E., Willhite, L.E., Bierwagen, M.E., 1969, Pharmacokinetic evaluation of the oral absorption of different ampicillin preparations in beagle dogs, Antimicrob. Ag. Chemother., 35-41.
19. Cutler, R.E., Blair, A.D., Kelly, M.R., 1978, Pharmacokinetics of oral Cefadroxil in patients with renal insufficiency, in: Current Chemotherapy. Proc. 10th ICC, Vol. II, W. Siegenthaler, R. Lüthy, eds., Amer. Soc. Microbiol., Washington D.C., S. 755-756.
20. Curtis, N.A.C., Orr, D., Ross, G.W., Boulton, M.G., 1979 b, Affinities of penicillins and cephalosporins for the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K-12 and their antibacterial activity and effects upon bacterial morphology, Antimicrob. Ag. Chemotherap., 16, 533-539.
21. Datta, N., 1969, Drug Resistance and R Factors in the Bowel Bacteria of London Patients before and after Admission to Hospital, Brit. Med. J., 17, 407-411.

22. Datta, N., Faiers, M.C., Reeves, D.C., Brunfitt, W., Orskov, F., and Orskov, I., 1971, R factors in *Escherichia coli* in faeces after oral chemotherapy in general practice, Lancet 1, 312-315.
23. Dettli, L., and Spring, P., 1966, Diurnal variations in the elimination rate of a sulfonamide in man, Helvet. Med. Acta., 4, 291-306.
24. Dost, F.H., 1972, Absorption, transit, occupancy and availments als neue Begriffe in der Biopharmazeutik, Klin. Wschr., 50, 410-412.
25. Ehrlich, P., 1913, Chemotherapeutics: Scientific Principles, Methods and Results, Lancet, 2, 445-447.
26. Elli Lilly GmbH, 1979, Informationen zum Präparat Pan-oral, Einführungsprospekt, S. 5.
27. Fass, R.J., Prior, R.B., 1978, Comparative in vitro activities of oral cephalosporins and competitive antibiotics against recent clinical isolates, Curr. Ther. Res., 24, 352-365.
28. Foglesong, M.A., Lamb, J.W., Dietz, J.V., 1978, Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 49-52.
29. Frömmering, K.H., 1977, Die Beeinflussung der Pharmakonfreigabe aus Arzneistoffzubereitungen durch die Nahrung, in: Clinical Pharmacokinetics, W.A. Ritschel, ed., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, S. 138-148.

30. Gaya, H., Adnitt, P.I., Turner, P., 1970, Changes in gut flora after cephalixin treatment, Br. Med. J., 3, 624-625.
31. Gillett, A.P., Wise, R., 1978, Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man, Lancet, 1, 962-964.
32. Ginsburg, C.M., McCracken, G.H., Clahsen, J.C., and Thomas, M.L., 1978, Clinical pharmacology of cefadroxil in infants and children, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 845-848.
33. Gorman, M., Ryan, C.W., 1972, Structure-activity relationships of β -lactamantibiotics, in: Cephalosporins and Penicillins, E.H. Flynn, ed., Academic Press, New York-London, S. 533-582.
34. Greenwood, D., O'Grady, F., 1975, Resistance catagories of enterobacteria to β -lactamantibiotics, J. Infect. Dis., 132, 233-239.
35. Griffith, R.S., 1974, Ten years of Cephalosporins, Adv. Clin. Pharmacxc., 8, 6-18.
36. Harhausen, E., Simon, C., 1979, Zum Nachweis von Cephacolor in Serum und Urin (einschließlich Stabilitätsprüfung) mit Hilfe von Hochdruckflüssigkeitschromatographie. Infection, 7, (Suppl. 6), 603-605.
37. Hartley, C.L., Clements, H.M., and Linton, K.B., 1978, Effects of cephalixin, erythromycin and clindamycin on the aerobic gram-negative faecal flora in man, J. Med. Microbiol., 11, 125-135.

38. Hartstein, A.I., Patrick, K.E., Jones, S.R., Miller, M.J., and Bryant, R.E., 1977. Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalixin, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 93-97.
39. Heimdahl, A., Karger, L., Malmborg, A.S., Nord, C.E., 1982, Impact of Different Betalactam Antibiotics on the Normal Human Flora, and Colonization of the Oral Cavity, Throat and Colon, Infect., 10, 120-124.
40. Hennes, D.M., Richards, D., Santella, P.J., and J. Rubinfeld, 1978, Oral bioavailability of cefadroxil, a new semi-synthetic cephalosporin, Clin. Therapeut., vol. 1, 4, 263-273.
41. Higuchi, T., 1967, Thermodynamics, Kinetics and Mechanisms of Interface Transport of Organic Ammanium Species, Upjohn Seminar, zit. nach W. Ritschel, "Biopharmazie", WVG Stuttgart, 1973, S. 66.
42. Hirsh, D.C., Burton, G.C., and D.C. Blenden, 1973, Effect of oral tetracycline-resistant strains of *Escherichia coli* in the intestinal tract of humans. Antimicrob. Ag. Chemother., 4, 69-71.
43. Hodges, G.R., Liu, C., Hinthorn, D.R., Harms, J.L., and D.L. Worzak, 1978, Pharmacological evaluation of cefaclor in volunteers, Antimicrob. Ag. Chemother., 14, 454-456.
44. Höffler, D., 1971, Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz, Habilitationsschrift, Mainz.

45. Hogben, C.A.M., Schanker, L.S., Tocco, D.J., Brodie, B.B., 1958, Absorption of drugs from the stomach. II., The human, J. Pharmacol. Exp. Therap., 120, 540-545.
46. Humbert, G., Leroy, A., Fillatre, J.P., Godin, M., 1979, Pharmacokinetics of Cefadroxil in normal subjects and in patients with renal insufficiency, Chemotherapy, 25, 189-195.
47. Janbon, M., Bertrand, A., Roux, J., Janbon, F., 1969, Etude de la Flore Intestinale au cours de Traitements par la Cephalexine, Int. J. clin. Pharmacol., Suppl. 2, 31-35.
48. Jolly, E.R., Henness, D.M., and D. Richards, 1977, Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration, Curr. Therap. Res. Vol. 22, 5, 727-736.
49. Jones, R.N., Gerlach, E.H., Fuchs, P.C., 1977, In vitro antimicrobial activity comparison of cefaclor, cephadrine and cephalothin, J. Antibiot., 30, 753-755.
50. Jorgensen, H.H., Alexander, G.A., 1978, Comparative activities of selected β -lactam antibiotics against *Haemophilus influenzae*, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 1794-1800.
51. Kemmerich, B., 1977, Sisomicin - Vergleichende pharmakologische und klinische Untersuchungen über ein neues Aminoglykosid-Antibiotikum, Inaugural-Dissertation, Berlin.

52. Knothe, H., 1963, Darmflora und Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung der Tetracycline, Dtsch. med. Wschr., 30, 1469-1477.
53. Knothe, H., Wiedemann, B., 1965, Die Wirkung von Ampicillin auf die Darmflora des gesunden Menschen, Zbl. Bakt., I. Abt. Orig., 197, 234-243.
54. Knothe, H., Lembke, U., 1973, Der Einfluß von Ampicillin und Pivampicillin auf die Darmflora des Menschen, Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig., A 223, 324-332.
55. Knothe, H., 1976, Keimwandel unter Chemotherapie, Münch. med. Wschr., 118, 521-524.
56. Knothe, H., 1977, Eigenschaften der Chemotherapeutika und deren Einfluß auf die körpereigene Flora, Wochenschr. Kinderheilk., 125, 262-267.
57. Knothe, H., 1979, Die In-Vitro-Aktivität von Cefaclor, Infection, 7, 518-526.
58. Koch-Weser, J., 1974, Bioavailability of drugs, Parts I and II, New Engl. J. Med., 291, 233-237, 503-508.
59. Koeppe, P., 1970, Effective serum concentration and action in pharmacokinetics, Pharmacol. Clin., 2, 201-203.
60. Koeppe, P., Hamann, C., 1978, Zwei Methoden zur Parameterschätzung nichtlinearer Regressionsfunktionen bei fehlerbehafteten Meßdaten, EDV in Med. Biol., 9, 112-117.

61. Koeppe, P., Hoeffler, D., 1972, Die Verwendung eines Digitalrechners zur Entwicklung von Dosierungsempfehlungen für die Antibiotikatherapie, Arzneimittelforschung, 21, 311-319.
62. Korzeniowski, O.M., Scheld, W.M., Sande, M.A., 1977, Comparative Pharmacology of Cefaclor and Cephalexin, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 157-162.
63. Kozak, A.J., Gerding, D.N., Peterson, L.R., Hall, W.H., 1977, Gentamicin intravenous infusion rate: effect on interstitial fluid concentration, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 606-608.
64. Kübler, W., 1970, Pharmakokinetische Methoden zur Ermittlung der enteralen Resorption, Z. Kinderheilk., 108, 187-196.
65. Kuhlmann, J., 1979, Wechselwirkungen von Pharmaka im Gastrointestinaltrakt, in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, N. Rietbrock, B. Schnieders, eds., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, S. 239-266.
66. Lamb, J.W., Foglesond, M.A., 1977, 16th Intersci. Conf. Antimicrob. Ag. Chemother., Chicago, Abstr. 355; zit. nach: Bloch, R. et al., Pharmacokinetics of Cefaclor in Normal Subjects and Patients with Chronic Renal Failure, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 730-732.
67. La Rosa, F., Ripa, S., Prenna, M., Ghezzi, A., Pfeffer, M., 1982, Pharmacokinetics of Cefadroxil After Oral Administration in Humans, Antimicrob. Ag. Chemother., 21, 320-322.

68. Laverdiere, M., Welter, D., Sabath, L.D., 1978, Use of a heavy inoculum in the vitro evaluation of the anti-staphylococcal activity of 19 cephalosporins, Anti-microb. Ag. Chemother., 13, 669-675.
69. LeFrock, J.L., Ellis, C.A., Weinstein, L., 1979, The impact of hospitalization on the aerobic fecal microflora, Am. J. Med. Sciences, 277, 269-274.
70. Leitner, F., Goodhines, R.A., Buck, R.E., Price, K., 1978, Bactericidal Activity of Cefadroxil, Cephalexin and Cephradine in an in vitro pharmacokinetic model, in: Current Chemotherapy, Proc. 10th ICC, Vol. II, W. Siegenthaler, R. Lüthy, eds., Zürich, Am. Soc. Microbiol., Washington, D.C., 746-748.
71. Leopold, G., Pabst, J., Nowak, H., 1979, Einfluß äußerer Faktoren auf die Bioverfügbarkeit enteral verabreichter Pharmaka, in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, N. Rietbrock, B. Schnieders, eds., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, S 267-292.
72. Leroy, A., Humbert, G., Godin, M., Fillastre, J.P., 1982, Pharmacokinetics of cefadroxil in patients with impaired renal function, J. Antimicrob. Chemother., 10, Suppl. B, 39-46.
73. Levison, E.M., Santoro, J., Agarwal, B.N., 1979, In-vitro activity and pharmacokinetics of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure, Postgrad. Med. J., 55, Suppl. 4, 12-16.

74. Lode, H., Kemmerich, B., Koeppe, P., 1975, Comparative clinical pharmacology of gentamicin, sisomicin, and tobramycin, Antimicrob. Ag. Chemother., 8, 396-401.
75. Lode, H., 1977, Untersuchungen zur enteralen Resorption von β -Lactamantibiotika, Habilitationsschrift, Berlin.
76. Lode, H., Stahlmann, R., Koeppe, P., 1979, Comparative pharmacokinetics of cephalixin, cefaclor, cefadroxil and CGP 9000, Antimicrob. Ag. Chemother., 16, 1-6.
77. Lode, H., Warns, H., Kemmerich, B., Knothe, H., Koeppe, P., 1983, Pharmacokinetics of Multiple Doses of Cef-tizoxime and their Influence on Fecal Flora, Eur. J. Clin. Microbiol., 2, 116-121.
78. Mattie, H., 1978, Pharmacokinetic aspects of tissue penetration, Scand. J. Infect. Dis., 14, 125-126.
79. McCracken, G.H., Ginsburg, C.M., Clahsen, J.C., Thomas, M.L., 1978, Pharmacokinetics of cefaclor in infants and children, J. Antimicrob. Chemother., 4, 515-521.
80. McDonald, P.J., Craig, W.A., Kunin, C.M., 1977, Persistent effect of antibiotics on Staphylococcus aureus after exposure for limited periods of time, J. Infect. Dis., 135, 217-223.
81. McDonald, P.J., Wetherall, B.L., Pruul, H., 1981, Post-antibiotic Leukocyte Enhancement: Increased Susceptibility of Bacteria Pretreated with Antibiotics to Activity of Leukocytes, Rev. Infect. Dis., 3, 38-44.

82. Meyers, B.R., Hirschmann, S.Z., Wormser, G., Gartenberg, G., Srulevitch, E., 1978, Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin, J. Clin. Pharmacol., 18, 174-179.
83. Mirrett, S., Reller, L.B., 1979, Comparative activity in vitro of cefaclor, cephalexin and cephradine, Curr. Ther. Res., 26, 145-151.
84. Mulligan, M.E., Citron, D.M., McNamara, B.T., Finegold, S.M., 1982, Impact of Cefoperazone Therapy on Fecal Flora, Antimicrob. Ag. Chemother., 22, 226-230.
85. Naumann, P., 1962, Antibiotika-Blutspiegel und Resistenzbestimmung, Antibiotic. Chemother., 10, 1-93.
86. Naumann, P., 1968, Mikrobiologie und Pharmakologie der Cephalosporine, Int. J. Clin. Pharmacol., (Sonderheft Juli), 19-25.
87. Neu, H.C., and K.P. Fu. 1978. Cefaclor: in vitro spectrum of activity and beta-lactamase stability, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 584-588.
88. Newton, G.G.F., Abraham, E.P., 1955, Cephalosporin C, new antibiotic containing sulfa and D-alpha-amino-dipic acid, Nature, 175, 548-549.
89. Pancoast, S.J., Hyans, D.M., Neu, H.C., 1980, Effect of Trimethoprim and Trimethoprim-Sulf-Methoxazole on Development of Drug-Resistant-Vaginal and Fecal Floras, Antimicrob. Ag. Chemother., 17, 263-268.

90. Pennington, J.E., Stone, R.M., 1979, Comparison of antibiotic regiments for treatment of experimental pneumonia due to *Pseudomonas*, J. Infect. Dis., 140, 881-889.
91. Peterson, L.R., Gerding, D.N., Fasching, C.E., 1980, Continuous intravenous infusion versus intermittent intramuscular injection of cefazolin: effect on extravascular penetration, In: J.D. Nelson and C. Grassi (ed.), Current Chemotherapy and infectious disease, Vol. 1, American Society for Microbiology, Washington, D.C., 697-698.
92. Pfeffer, M., Jackson, A., Perche de Menezes, J., 1977, Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin and cephradine, Antimicrob. Ag. Chemother., 11, 331-338.
93. Pien, F.D., 1983, Double-Blind Comparative Study of Two Dosage Regimes of Cefaclor and Amoxicillin-Clavulanic Acid in the Outpatient Treatment of Soft Tissue Infections, Antimicrob. Ag. Chemother., 24, 856-859.
94. Preston, D.A., 1979, Summary of laboratory studies on the antibacterial activity of cefaclor, Postgr. Med. J., 55, Suppl. 4, 22-29.
95. Pruul, H., McDonald, P.J., 1979, Enhancement of leucocyte activity against *Escherichia coli* after brief exposure to chloramphenicol, Antimicrob. Ag. Chemother., 16, 695-700.

96. Reeves, D.S., Bywater, M.J., 1976, Assay of antimicrobial agents, in: Selected topics in clinical bacteriology, J.de Louvois, ed., Bailliere Tyndall London, S. 21-78.
97. Richmond, M.H., Sykes, R.B., 1973, The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role, in: Advances in Microbial Physiology, A.H. Rose, D.W. Tempest, eds., Vol. 9, Academic Press, New York, London, S. 31-881.
98. Rietbrock, N., Schnieders, B., 1979, Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, S. 1-302.
99. Ripa, S., Prenna, M., 1979, Laboratory studies with BL-S 578 (Cefadroxil), a new broad-spectrum orally active cephalosporin, Chemotherapy, 25, 9-13.
100. Ritschel, W.A., 1973, Biopharmazie, WVG Stuttgart, 1-542.
101. Ritschel, W.A., 1979, Absorptionsgeschwindigkeit und Ausmaß der Absorption als Kriterien der Bioverfügbarkeit, in: Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, N. Rietbrock, B. Schnieders, eds., Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York, 143-165.
102. Ritschel, W.A., 1980, Pharmacokinetics of single dose administration, in: W.A. Ritschel, Handbook of basic pharmacokinetics, Hamilton Press, Inc., Hamilton, Illinois, S. 230-248.

103. Sanders, C.C., 1977, In vitro studies with Cefaclor: a new oral Cephalosporin, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 490-497.
104. Santoro, J., Agarwal, B.N., Martinelli, R., Wenger, N., Levison, M.W., 1978, Pharmacology of Cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 951-954.
105. Scheld, W.N., Korzeniowski, O.M., Snade, M.A., 1977, In vitro susceptibility studies with cefaclor and cephalixin, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 290-292.
106. Schröter, G., Seeliger, H.P.R., Knothe, H., 1970, Der Einfluß der Antibiotika auf die Darmflora des Menschen, Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Ref., 219, 363-406.
107. Shadomy, S., Caver, M., 1978, Diffusion disk susceptibility testing with cefaclor, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 228-233.
108. Shaw, E.J., Datta, N., Jones, G., Marr, F.M., Froud, J.B., 1973, Effect of stay in hospital and oral chemotherapy on the antibiotic sensitivity of bowel coliforms, J. Hyg. Camb., 71, 529-534.
109. Silver, M.S., Counts, G.W., Zehleznik, D., Turck, M., 1977, Comparison of in vitro antibacterial activity of three oral cephalosporins: Cefaclor, cephalixin and cephradine, Antimicrob. Ag. Chemother., 12, 591-596.

110. Simon, C., 1980, Zur Pharmakokinetik von Cefadroxil, einem neuen Oral-Cephalosporin, Arznei.-Forsch., 30, 502-504.
111. Sinai, R., Hammerberg, S., Marks, N.I., Pai, C.H., 1978, In vitro susceptibility of Haemophilus influenzae to Sulphamethoxazole-Trimethoprim and Cefaclor, Cephalexin and Cephadrine, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 861-864.
112. Spratt, B.G., 1975, Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of Escherichia coli K 12, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72, 8, 2999-3003.
113. Spratt, B.G., 1977, The mechanism of action of mecillinam, J. Antimicrob. Chemother., 3, Suppl. B, 13-19.
114. Spratt, B.G., 1980, Biochemical and genetical approaches to the mechanism of action of penicillin, Phil. Trans. R. Soc. Lond., B 289, 273-283.
115. Spyker, D.A., Thomas, B.L., Sande, M.A., Bolton, K., 1978, Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: Dosage normograms for impaired renal function, Antimicrob. Ag. Chemother., 14, 172-177.
116. Spyker, D.A., Gober, L.L., Scheld, W.M., Sande, M.A., Bolton, W.K., 1982, Pharmacokinetics of Cefaclor in Renal Failure: Effects of Multiple Doses and Hemodialysis, Antimicrob. Ag. Chemother., 21, 278-281.

117. Stahlmann, R., 1981, Pharmakokinetik und therapeutische Anwendung neuer oraler Cephalosporinantibiotika, Inaugural-Dissertation, Berlin.
118. Strausbaugh, L.J., Mikhail, J.A., Edman, D.C., 1978, Comparative in vitro activity of five cephalosporin antibiotics against Salmonellae, Antimicrob. Ag. Chemother., 13, 134-136.
119. Strominger, J.L., 1970, Antibiotics as inhibitors of bacterial cell wall synthesis, Antimicrob. Ag. Chemother., Annual 328-331.
120. Tally, F.P., 1979, In vitro activity and serum protein-binding of cefaclor, J. Antimicrob. Chemother., 5, 159-165.
121. Ullmann, U., Dieckmann, H.W., 1979, Dünnschicht- und Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit Cefaclor in Urin und Serum, Infection, 7, Suppl. 6, 554-556.
122. Wagner, J.G., 1972, An overview of the analysis and interpretation of bioavailability studies in man. Pharmacology, 8, 102-117.
123. Walter, A.M., Heilmeyer, L., 1975, Antibiotika-Fibel, Thieme Verlag, 4. Auflage, S. 1-1007.
124. Weinstein, L., Daikos, G.K., Perrin, T.S., 1951, Studies on the relationship of tissue fluid and blood levels of penicillin, J. Lab. Clin. Med., 38, 712-718.
125. Weinstein, A.J., 1980, The cephalosporins: Activity and clinical use, Drugs, 19, 137-154.

126. Welling, P.G., 1977, Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: A review, J. Pharmacok. Biopharm., 5, 291-334.
127. Wick, W.E., 1964, Influence of antibiotic stability on the results of in vitro testing procedures, J. Bacterial., 87, 1162-1170.
128. Wiedemann, B., Flensburg, Th., 1979, In vitro Aktivität oraler Cephalosporine, Infection, 7, Suppl. 6, 551-553.
129. Windorfer, A., Bauer, P., 1982, Pharmacokinetics and clinical studies with cefadroxil in paediatrics, J. Antimicrob. Chemother., 10, Suppl. B, 85-91.

7. ANHANG

Tabellen 1 - 33

Tabella 1:

Cefadroxil / Cefaclor 3 x 1,0 g

Probanden 4 ♀, 4 ♂

Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Kreatinin (μmol/l)	Alkal. Phosphat. (U/l)	Ges.-Protein (g/l)	Hb (g%)
H.B. ♀	31	159	46	73	63	82,5	13,5
L.J. ♀	43	157	53,5	61	131	81,3	15,0
S.G. ♀	26	164	52	95	108	78,9	14,1
S.R. ♀	34	170	66	87	121	71,5	15,0
E.G. ♂	49	181	81,5	—	85	79,7	14,7
K.G. ♂	21	173	68	69	111	77,5	15,7
K.B. ♂	28	176	67	85	114	74,8	14,6
L.H. ♂	39	180	72	83	97	72,7	15,3

Tabelle 2 :

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 3 x 1,0 g

erste Gabe 1. Tag

Probanden	0'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h
H.B. ♀	<0,3	1,7	15,5	28,0	36,0	35,0	31,5	19,7	7,2	3,3	1,1
L.J. ♀	<0,3	0,4	8,4	24,4	27,0	28,0	30,2	19,0	11,9	4,1	—
S.G. ♀	<0,3	<0,3	<0,3	3,0	4,8	6,4	12,1	26,1	29,5	11,3	—
S.R. ♀	<0,3	0,5	5,7	7,7	8,5	9,2	26,0	27,5	16,5	5,0	—
E.G. ♂	<0,3	<0,3	<0,3	2,4	7,8	20,2	24,1	23,8	13,5	7,0	2,8
K.G. ♂	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	5,2	15,0	19,3	16,5	7,3	—
K.B. ♂	<0,3	1,2	6,1	9,8	12,5	16,9	22,8	20,1	12,3	4,9	1,9
L.H. ♂	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	3,9	16,9	21,0	27,0	25,8	8,6	2,9
MW	<0,3	0,6	4,5	9,5	12,6	17,2	22,4	22,8	16,7	6,4	2,2
SD ±	0	0,58	5,55	10,92	12,45	10,49	7,05	3,68	7,46	2,64	0,48

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt .

Tabelle 3

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 3x x 1,0 g

4. Tag

Probanden	0'	30'	90'	4h	8h
H.B. ♀	3,4	23,1	42,7	9,5	1,2
L.J. ♀	1,8	5,5	39,5	10,0	1,5
S.G. ♀	9,4	10,2	34,9	19,0	3,4
S.R. ♀	7,0	16,8	37,5	10,7	2,2
E.G. ♂	17,6	21,9	35,3	14,4	3,1
K.G. ♂	4,4	11,5	24,2	12,2	2,0
K.B. ♂	8,3	11,1	16,7	19,7	3,2
L.H. ♂	6,0	10,6	32,0	13,9	2,2
MW	7,1	13,7	32,9	13,7	2,4
SD ±	4,83	6,26	8,53	3,91	0,81

Tabelle 4 :

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 3 x 1,0 mg

8. Tag

Probanden	0'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h
H.B. ♀	3,0	5,2	15,3	36,0	40,5	43,0	36,0	19,4	8,5	5,2	2,4
L.J. ♀	4,0	7,2	22,1	30,6	31,0	35,0	29,7	20,0	11,1	4,9	1,5
S.G. ♀	6,4	6,8	26,0	33,0	44,0	42,0	41,0	26,2	14,5	7,7	2,6
S.R. ♀	4,3	4,0	14,5	28,7	33,2	35,0	28,9	14,5	7,7	3,5	1,3
E.G. ♂	11,8	9,6	12,5	20,6	25,0	30,4	37,0	27,3	16,6	6,5	3,7
K.G. ♂	4,7	3,7	4,0	12,5	19,4	28,0	26,5	20,5	13,2	5,0	1,1
K.B. ♂	11,2	9,4	10,3	12,9	22,0	34,0	33,7	22,0	16,2	5,8	2,4
L.H. ♂	9,6	9,5	11,2	16,5	20,0	25,0	28,0	19,4	12,1	5,6	2,7
MW	6,9	6,9	14,5	23,9	29,4	34,1	32,6	21,2	12,5	5,6	2,2
SD ±	3,48	2,44	6,9	9,36	9,37	6,28	5,11	4,07	3,29	1,83	0,86

Tabelle 5

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 3 x 1,0 g

II., III., V., VII. Tag

Probanden	II. Tag		III. Tag		V. Tag		VII. Tag	
	0'	90'	0'	90'	0'	90'	0'	90'
H.B. ♀	2,5	36,0	1,6	40,0	2,1	57,0	3,1	42,0
L.J. ♀	4,1	36,0	2,2	39,2	2,2	34,2	4,1	36,2
S.G. ♀	5,2	41,8	5,7	41,0	7,7	41,0	8,7	44,0
S.R. ♀	4,0	38,3	3,0	37,5	2,2	35,5	2,3	37,5
E.G. ♂	5,6	32,5	5,6	25,5	4,0	21,5	4,5	27,0
K.G. ♂	2,8	19,5	2,5	5,9	4,4	13,0	6,3	28,9
K.B. ♂	4,1	11,4	1,9	6,1	5,0	23,2	8,6	34,3
L.H. ♂	3,9	4,1	3,1	—	7,8	34,2	3,7	11,5
MW	4,0	27,5	3,2	27,9	4,4	32,5	5,2	32,7
SD ±	1,04	13,94	1,59	15,82	2,32	13,49	2,44	10,33

Tabelle 6 :

Cefadroxil 3 x 1,0 g / Maximalwerte (mg/l)

Probanden	I. Tag	IV. Tag	VIII. Tag
H.B. ♀	36,0	42,7	43,0
L.J. ♀	30,2	39,5	35,0
S.G. ♀	29,5	34,9	44,0
S.R. ♀	27,5	37,5	35,0
E.G. ♂	24,1	35,3	37,0
K.G. ♂	19,3	24,2	28,0
K.B. ♂	22,8	19,7	34,0
L.H. ♂	27,0	32,0	28,0
MW	27,5	33,2	35,5
SD ±	5,11	7,74	5,92

Tabelle 7 a :

3 x 1,0 g

Cefadroxil Urin-Recovery

I. Tag

Probanden	0 - 4 h			4 - 8 h			0 - 8 h % d. Dosis
	mg/l	ml	mg	mg/l	ml	mg	
H.B. ♀	5940	130	772,2	483	350	169,1	94,1
L.J. ♀	4100	190	779	1455	100	145,5	92,5
S.G. ♀	1160	160	185,6	4740	200	948,0	113,4
S.R. ♀	1460	440	642,4	2430	290	704,7	134,7
E.G. ♂	2900	200	580	939	260	244,1	82,4
K.G. ♂	1860	210	390,6	830	390	323,7	71,4
K.B. ♂	5400	200	1080	780	270	210,6	129,1
L.H. ♂	3400	160	544	2055	200	411,0	95,5
MW	3277,5	211,3	621,7	1714,0	257,5	394,6	101,6
SD ±	1781,8	96,3	269,7	1395,0	91,6	287,1	22,2

Tabelle 7 b :

Cefadroxil Urin-Recovery 3 x 1,0 g
VIII. Tag

Probanden	0 - 4 h			4 - 8 h			0 - 8 h % d. Dosis
	mg/l	ml	mg	mg/l	ml	mg	
H.B. ♀	7050	90	634,5	970	310	300,7	93,5
L.J. ♀	5660	150	849	672	190	127,7	97,7
S.G. ♀	12060	60	723,6	2070	150	310,5	103,4
S.R. ♀	9300	340	316,2	450	520	234	55,0
E.G. ♂	2800	320	896	716	390	279,2	117,5
K.G. ♂	4560	100	456	1020	240	244,8	70,1
K.B. ♂	5200	170	884	705	250	176,3	106,0
L.H. ♂	7200	150	1080	4300	80	344	142,4
MW	6728,8	172,5	729,9	1362,9	266,3	252,2	98,2
SD ±	2902,6	103,9	251,7	1285,1	139,7	72,3	27,0

Tabelle 8 :

Cefadroxil 3 x 1,0 g Verträglichkeit Labor - Blutbild mit Differenzialblutbild

Probanden	Leuko x 10 ³ *1 *2	Ery x 10 ⁶ *1 *2	Hb g % *1 *2	Hk % *1 *2	Stab k. % *1 *2	Segmentk. % *1 *2	Lympho % *1 *2	Mono % *1 *2	Eos % *1 *2	Baso % *1 *2	Coombs-Test dir. / indir. *1 *2
H.B. ♀	7,6 4,8	4,36 4,39	13,5 13,5	40,2 41,0	2 0	65 46	26 38	6 11	1 3	0 2	φ/φ φ/φ
L.J. ♀	4,7 4,8	4,79 4,61	15,0 14,2	43,0 41,3	0 0	72 65	22 25	4 9	1 0	1 1	φ/+ φ/+
S.G. ♀	6,2 5,1	4,55 4,32	14,1 13,2	42,1 39,6	0 0	60 42	35 49	4 6	1 2	0 1	φ/φ φ/φ
S.R. ♀	8,0 8,0	5,03 5,41	15,0 15,8	43,8 46,7	0 0	71 54	21 35	4 7	4 3	0 1	φ/φ φ/φ
E.G. ♂	7,3 9,2	4,74 4,83	14,7 14,6	43,5 43,9	0 0	— 63	— 33	2	2	0	φ/φ φ/φ
K.G. ♂	5,9 6,4	5,30 5,26	15,7 15,3	44,2 44,0	0 0	34 28	52 58	8 9	6 4	0 1	φ/φ φ/φ
K.B. ♂	6,1 6,1	5,03 5,29	14,6 15,1	43,3 45,5	0 0	62 53	31 38	7 6	0 1	0 2	φ/φ φ/φ
L.H. ♂	8,6 9,7	4,91 4,96	15,3 15,6	45,1 45,6	0 0	56 52	20 19	6 6	16 23	1 0	φ/φ φ/φ

*1 vor der Medikation

*2 nach der Medikation

Tabelle 9 :

Cefadroxil 3 x 1,0 g Verträglichkeit Labor Serumlaborwerte mit Serumelektrophorese

Probanden	Kreat. μmol/l *1 *2	GOT i.P. U/l *1 *2	GPT i.P. U/l *1 *2	alkal. Phosphat. U/l *1 *2	Na ⁺ mmol/l *1 *2	K ⁺ mmol/l *1 *2	Ges.-Prot. g/l *1 *2	Alb. g/l *1 *2	α ₁ g/l *1 *2	α ₂ g/l *1 *2	β g/l *1 *2	γ g/l *1 *2
H.B. ♀	73 134	14 10	14 14	63 64	141 144	4,01 4,50	82,8 77,6	59,6 60,4	4,1 3,7	8,2 6,7	12,2 11,3	15,9 17,9
L.J. ♀	61 57	10 12	8 11	131 111	138 141	4,35 4,55	81,3 74,5	66,1 62,7	3,0 3,4	6,7 6,8	9,6 10,3	14,6 16,8
S.G. ♀	95 64	13 12	19 20	108 100	142 141	4,31 4,72	78,9 69,7	60,3 60,7	3,4 4,3	6,6 6,5	11,2 11,0	18,5 17,5
S.R. ♀	87 71	8 9	7 9	121 127	140 143	4,41 4,83	71,5 73,7	62,2 62,1	3,3 2,9	8,3 8,9	9,3 9,6	16,9 16,5
E.G. ♂	81 110	17 13	22 15	85 102	— 143	— 4,98	79,7 74,5	54,8 61,6	4,3 3,0	9,8 8,4	15,0 12,9	16,1 14,1
K.G. ♂	69 74	10 14	8 16	111 98	142 146	4,52 4,49	77,5 74,1	65,8 67,0	2,1 2,4	6,9 6,6	9,4 10,4	15,8 13,6
K.B. ♂	85 80	13 16	15 18	114 131	142 140	4,60 4,61	74,8 75,4	63,0 62,2	3,9 3,1	8,4 7,5	9,8 9,2	14,9 18,0
L.H. ♂	83 93	10 15	13 21	97 109	142 146	4,16 4,74	72,7 68,6	68,1 63,7	3,0 4,4	6,5 7,8	11,9 14,0	10,5 10,1

*1 vor der Medikation

*2 nach der Medikation

Tabelle 10 :

Cefadroxil 3 x 1,0 g Verträglichkeit Labor - Harnstatus und Sediment

Probanden	pH		Albumin, Ketonk., Nitrit, Glucose, Blut (freies Hb)		Ery (pro 10 Gesf.)		Leuko (pro 10 Gesf.)		Epithelien		Bakterien		Zylinder	
	*1	*2	*1	*2	*1	*2	*1	*2	*1	*2	*1	*2	*1	*2
H.B. ♀	5,0	5,0	Blut++	φ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L.J. ♀	6,5	6,5	Blut(+)	φ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S.G. ♀	5,0	6,0	φ	φ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
S.R. ♀	5,0	5,0	φ	φ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
E.G. ♂	5,0	5,0	φ	φ	—	0	—	7-8	—	einige	—	einige	—	φ
K.G. ♂	5,5	5,0	φ	Alb(+)	—	0	—	5-6	—	einige	—	einige	—	φ
K.B. ♂	6,5	5,0	φ	φ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L.H. ♂	5,5	5,0	φ	φ	1-2	—	3-4	—	einige	—	einige	—	φ	—

*1 vor der Medikation

*2 nach der Medikation

Tabelle 12 :

Cefadroxil 2 x 1,0 g

Probanden 2 ♀, 3 ♂

Name		Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
L.J.	♀	43	157	53,5
S.G.	♀	26	164	52
G.U.	♂	27	187	78
K.B.	♂	28	176	67
M.M.	♂	31	187	82

Tabelle 13 :

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 2 x 1,0 g

erste Gabe 1. Tag

Probanden	0'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
L. J. ♀	<0,3	2,5	11,6	26,2	29,8	32,0	31,0	18,0	11,5	3,7	1,5	0,7	<0,3
S. G. ♀	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	7,7	22,3	28,1	32,0	27,5	9,1	3,7	2,0	0,9
G. U. ♂	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	11,3	20,1	22,5	15,5	3,8	1,8	0,9	0,6
K. B. ♂	<0,3	<0,3	<0,3	13,0	20,9	30,8	28,2	22,0	14,6	5,8	2,4	1,5	<0,3
M. M. ♂	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	9,4	31,1	30,1	24,1	13,3	5,8	2,5	1,5	0,9
MW	<0,3	0,7	2,6	8,0	13,6	25,51	27,5	23,7	16,5	5,5	2,4	1,3	0,6
SD ±	0	0,98	5,05	11,55	11,67	8,85	4,31	5,14	6,34	1,97	0,84	0,52	0,3

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt .

Tabelle 14 :

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 2 x 1,0 g

III. Tag

Probanden	0'	30'	90'	4h	8h
L.J. ♀	<0,3	<0,3	34,3	13,8	2,4
S.G. ♀	0,6	16,0	38,9	16,5	2,4
G.U. ♂	0,8	<0,3	31,5	7,3	1,5
K.B. ♂	3,0	<0,3	31,5	17,5	4,0
M.M. ♂	2,9	8,2	37,2	18,0	3,1
MW	1,5	5,0	34,7	14,6	2,7
SD ±	1,31	7,02	3,33	4,4	0,93

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt.

Tabelle 15 :

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 2 x 1,0 g

8. Tag

Probanden	0'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
L. J. ♀	1,1	3,8	15,2	33,0	35,8	31,0	27,9	17,8	8,8	3,3	1,5	0,8	<0,3
S. G. ♀	0,6	1,0	12,3	31,6	42,5	45,0	36,8	21,8	13,5	4,0	1,8	0,9	<0,3
G. U. ♂	0,8	0,6	<0,3	<0,3	5,6	19,8	26,0	20,4	11,5	3,9	1,6	0,7	<0,3
K. B. ♂	1,9	1,9	4,0	13,4	21,0	29,2	32,3	21,0	14,5	6,0	2,6	1,5	0,8
M. M. ♂	1,8	3,0	8,7	15,3	26,0	32,3	31,6	23,4	12,8	6,0	3,4	1,7	1,0
MW	1,2	2,1	8,1	18,7	26,2	31,5	30,9	20,9	12,2	4,6	2,18	1,1	0,5
SD ±	0,58	1,34	6,04	13,68	14,22	9,01	4,19	2,05	2,2	1,27	0,8	0,44	0,33

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt .

Tabelle 16 :

Cefadroxil Serumkonzentrationen (mg/l) 2 x 1,0 g

II. , IV. , VI. , VII. Tag

Probanden	II. Tag		IV. Tag		VI. Tag		VII. Tag	
	0'	90'	0'	90'	0'	90'	0'	90'
L.J. ♀	0,6	34,4	<0,3	36,5	0,7	30,2	2,4	40,8
S.G. ♀	3,8	22,9	1,2	41,0	3,1	31,0	1,0	27,0
G.U. ♂	0,7	28,7	0,8	20,0	0,6	21,8	1,3	29,0
K.B. ♂	4,5	24,0	0,9	27,0	2,1	26,0	0,7	32,0
M.M. ♂	3,8	12,5	5,3	18,8	4,6	31,5	2,8	12,3
MW	2,7	24,5	1,7	28,7	2,2	28,1	1,6	28,2
SD ±	1,87	8,1	2,03	9,85	1,68	4,13	0,91	10,34

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt .

Tabelle 17 :

Cefadroxil 2 x 1,0 g / Maximalwerte (mg/l)

Probanden	I. Tag	III. Tag	VIII. Tag
L.J. ♀	32,0	34,3	35,8
S.G. ♀	32,0	38,9	45,0
G.U. ♂	22,5	31,5	26,0
K.B. ♂	30,8	31,5	32,3
M.M. ♂	31,1	37,2	32,3
MW	29,7	34,7	34,3
SD ±	2,7	3,3	4,9

Tabelle 18 :

2 x 1,0 g

Cefadroxil Urin-Recovery

I. Tag

Probanden	0 - 6 h		6 - 12 h		0 - 12 h % d. Dosis
	mg/l	ml	mg/l	ml	
L.J. ♀	4000	190	40,8	120	76,5
S.G. ♀	1875	230	38,0	430	44,8
G.U. ♂	2340	350	28,0	340	82,9
K.B. ♂	1236	680	39,8	270	85,1
M.M. ♂	1800	460	20,5	350	83,5
MW	2250,2	382,0	33,4	302,0	74,6
SD ±	1053,8	197,4	8,8	116,5	17,0

Tabelle 19 :

Cefaclor Serumkonzentrationen (mg/l) 3 x 1,0 g

erste Gabe 1. Tag

Probanden	0'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h
H.B. ♀	<0,3	7,9	37,0	40,5	34,0	14,4	7,4	2,6	0,7	<0,3
L.J. ♀	<0,3	3,8	14,8	18,0	19,4	23,3	18,6	6,0	1,6	<0,3
S.G. ♀	<0,3	1,2	7,1	17,5	20,2	25,0	31,5	16,5	5,6	1,2
S.R. ♀	<0,3	8,8	15,0	28,7	25,7	15,9	12,5	4,5	1,1	<0,3
E.G. ♂	<0,3	<0,3	1,0	7,4	12,0	26,1	25,0	10,4	3,5	0,8
K.G. ♂	<0,3	<0,3	10,0	18,0	20,8	21,1	15,8	4,2	1,1	<0,3
K.B. ♂	<0,3	<0,3	9,5	28,0	25,8	14,3	8,2	3,6	1,4	<0,3
L.H. ♂	<0,3	<0,3	4,0	13,1	29,2	30,0	16,0	5,7	1,8	<0,3
MW	<0,3	2,9	12,3	21,4	23,4	21,3	16,9	6,7	2,1	0,5
SD ±	0	3,6	11,1	10,5	6,8	5,9	8,2	4,6	1,6	0,3

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt.

Tabelle 20

Cefaclor Serumkonzentrationen (mg/l) $3 \times 1,0 \text{ g}$

4. Tag

Probanden	0'	30'	60'	90'	4h	6h
H.B. ♀	<0,3	51,0	25,0	14,2	0,6	<0,3
L.J. ♀	<0,3	26,0	31,5	22,0	1,0	<0,3
S.G. ♀	4,2	26,8	42,5	29,0	3,1	0,6
S.R. ♀	<0,3	24,5	26,3	18,5	1,1	<0,3
E.G. ♂	<0,3	3,8	28,0	22,5	2,1	<0,3
K.G. ♂	<0,3	12,0	28,0	17,3	0,8	<0,3
K.B. ♂	<0,3	16,7	21,2	23,2	1,3	<0,3
L.H. ♂	4,9	0,3	10,4	21,5	3,1	<0,3
MW	1,4	20,1	26,6	21,0	1,6	0,3
SD ±	2,0	16,0	9,1	4,4	1,0	0,1

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt .

Tabelle 21

Cefaclor Serumkonzentrationen (mg/l) 3 x 1,0 g

8. Tag

Probanden	0'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h
H.B. ♀	<0,3	36,2	37,5	39,5	27,5	14,0	7,2	2,2	0,7	<0,3
L.J. ♀	<0,3	10,4	28,5	25,0	22,5	16,3	7,7	2,4	0,9	<0,3
S.G. ♀	0,8	1,0	7,3	9,5	13,5	18,4	26,6	10,0	6,3	3,3
S.R. ♀	<0,3	0,81	9,2	36,5	36,7	25,5	8,6	2,0	1,1	<0,3
E.G. ♂	<0,3	<0,3	9,1	16,6	23,8	25,4	13,4	4,2	1,8	<0,3
K.G. ♂	<0,3	<0,3	1,3	5,3	14,0	32,5	18,0	4,7	1,1	<0,3
K.B. ♂	9,1	7,4	7,3	6,8	9,6	25,0	21,5	8,0	2,9	<0,3
L.H. ♂	0,5	0,4	4,0	7,2	13,4	18,5	20,4	6,1	2,6	<0,3
MW	1,5	7,1	13,0	18,3	20,1	22,0	15,4	5,0	2,2	0,7
SD ±	3,1	12,4	12,8	13,8	9,1	6,1	7,3	2,9	1,9	1,1

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt.

Tabelle 22 :

Cefaclor Serumkonzentrationen (mg/l) 3 x 1,0 g

II., III., V., VII. Tag

Probanden	II. Tag		III. Tag		V. Tag		VII. Tag	
	0'	60'	0'	60'	0'	60'	0'	60'
H.B. ♀	<0,3	23,7	<0,3	26,9	<0,3	22,9	<0,3	55,5
L.J. ♀	1,7	35,8	<0,3	31,2	<0,3	40,3	<0,3	20,3
S.G. ♀	<0,3	4,5	<0,3	28,8	<0,3	38,5	<0,3	16,5
S.R. ♀	<0,3	24,7	<0,3	27,7	<0,3	36,1	<0,3	38,1
E.G. ♂	<0,3	13,0	<0,3	43,5	<0,3	36,0	<0,3	7,3
K.G. ♂	<0,3	28,8	<0,3	27,7	<0,3	22,9	<0,3	13,5
K.B. ♂	<0,3	30,1	<0,3	32,5	<0,3	26,2	<0,3	15,0
L.H. ♂	<0,3	25,0	<0,3	27,5	<0,3	—	<0,3	—
MW	0,5	23,2	<0,3	30,7	<0,3	31,8	<0,3	23,7
SD ±	0,5	10,0	0	5,5	0	7,6	0	17,0

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ; zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte dieses Wertes (0,15 mg/l) benutzt .

Tabelle 23 :

Cefaclor 3 x 1,0 g / Maximalwerte (mg/l)

Probanden	I. Tag	IV. Tag	VIII. Tag
H.B. ♀	40,5	51,0	39,5
L.J. ♀	23,3	31,5	28,5
S.G. ♀	31,5	42,5	26,6
S.R. ♀	28,7	26,3	36,7
E.G. ♂	26,1	28,0	25,4
K.G. ♂	21,1	28,0	32,5
K.B. ♂	28,0	23,2	25,0
L.H. ♂	30,0	21,5	20,4
MW	28,7	31,5	29,3
SD ±	5,9	10,15	6,4

Tabelle 24 a :

3 x 1,0 g

Urin-Recovery

Cefaclor

I. Tag

Probanden	0 - 4 h		4 - 8 h		0 - 8 h % d. Dosis
	mg/l	ml mg	mg/l	ml mg	
H.B. ♂	720	880 633,6	36,2	1580 57,1	69,1
L.J. ♀	3380	180 608,4	28	60 1,7	61,0
S.G. ♀	2140	100 214	138	110 15,2	22,9
S.R. ♀	1280	470 601,6	15,4	530 8,1	61,0
E.G. ♂	2700	260 702	148	110 16,3	71,8
K.G. ♂	3000	100 300	421,2	160 67,4	36,7
K.B. ♂	730	610 445,3	35,0	270 9,5	45,5
L.H. ♂	4600	110 506	28,1	210 5,90	51,2
MW	2318,8	338,8 501,4	106,2	378,8 22,7	52,4
SD ±	1369,6	288,2 171,4	137,5	507,1 25,0	16,8

Tabelle 24 b :

Cefaclor Urin-Recovery 3 x 1,0 g

VIII. Tag

Probanden	0 - 4 h			4 - 8 h			0 - 8 h
	mg/l	ml	mg	mg/l	ml	mg	% d. Dosis
H.B. ♀	6020	110	662,2	19,0	550	10,5	67,3
L.J. ♀	3050	240	732	131	160	21,0	75,3
S.G. ♀	4575	50	228,7	1190	80	95,2	32,4
S.R. ♀	196	680	133,3	28,1	690	19,4	15,3
E.G. ♂	3200	240	168	81	270	21,9	19,0
K.G. ♂	564	20	11,3	112	110	12,3	23,6
K.B. ♂	2700	210	567	53,3	300	16,1	58,3
L.H. ♂							
MW	2900,7	221,4	357,5	230,7	308,6	28,1	41,6
SD ±	2060,0	221,2	288,6	425,0	230,6	29,1	24,8

Tabelle 25 :

Cefaclor 3 x 1,0 g Verträglichkeit Labor · Blutbild mit Differentialblutbild

Probanden	Leuko x 10 ³ *1 *2	Erv x 10 ⁶ *1 *2	Hb % *1 *2	Hk % *1 *2	Stab.k. % *1 *2	Segmentk. % *1 *2	Lympho % *1 *2	Mono % *1 *2	Eos % *1 *2	Baso % *1 *2	Coombs-Test dir. / indir. *1 *2
H.B. ♀	6,4 5,4	4,62 4,49	14,3 13,9	42,9 41,9	5 9	45 33	35 49	11 5	4 3	0 1	φ/φ φ/φ
L.J. ♀	4,4 7,5	4,72 4,86	14,7 15,0	42,6 44,3	0 0	60 68	34 24	1 4	4 4	1 0	φ/+ φ/+
S.G. ♀	6,6 4,9	4,64 4,35	14,2 13,1	42,5 40,0	6 0	50 23	40 65	3 8	1 1	0 3	φ/φ φ/φ
S.R. ♀	8,5 8,1	5,31 5,36	15,7 16,1	47,3 47,1	0 1	57 59	34 37	4 2	5 1	0 0	φ/φ φ/φ
E.G. ♂	7,4 8,0	4,74 5,04	14,7 15,2	43,5 46,6	0 0	49 47	35 37	10 13	4 3	1 0	φ/φ φ/φ
K.G. ♂	6,1 5,6	5,47 5,09	15,7 14,7	46,6 42,9	0 0	25 26	56 61	9 4	9 9	1 0	φ/φ φ/φ
K.B. ♂	7,3 7,5	5,26 5,12	15,2 14,7	45,6 44,3	0 0	53 59	44 33	0 4	2 2	1 1	φ/φ φ/φ
L.H. ♂	6,9 7,8	4,70 4,63	14,8 14,9	43,0 42,3	0 0	39 32	34 41	6 8	21 19	0 0	φ/φ φ/φ

*1 vor der Medikation

*2 nach der Medikation

Tabelle 26 :

Cefaclor 3 x 1,0 g Verträglichkeit Labor Serumlaborwerte mit Serumelektrophorese

Probanden	Kreat. μmol/l *1 *2	GOT i.P. U/l *1 *2	GPT i.P. U/l *1 *2	alkal. Phosphat. U/l *1 *2	Na ⁺ mmol/l *1 *2	K ⁺ mmol/l *1 *2	Ges.-Prot. g/l *1 *2	Alb. g/l *1 *2	α ₁ g/l *1 *2	α ₂ g/l *1 *2	β g/l *1 *2	γ g/l *1 *2
H.B. ♀	102 66	17 19	22 27	90 68	140 140	4,13 4,53	79,1 79,2	63,3 58,0	2,5 3,8	7,1 8,1	12,8 12,3	14,3 17,8
L.J. ♀	59 61	8 12	10 11	107 105	138 134	4,54 4,24	73,2 76,0	61,7 60,5	2,9 2,8	7,9 7,6	11,4 11,0	16,1 18,1
S.G. ♀	79 79	19 18	24 22	112 92	142 138	4,60 4,17	81,7 72,4	58,8 61,6	3,5 3,8	8,3 6,6	11,7 10,5	17,7 17,5
S.R. ♀	65 60	8 11	9 9	138 123	— 140	4,20 4,74	75,3 79,0	58,8 53,6	3,3 3,7	9,6 11,0	11,3 12,0	17,0 19,7
E.G. ♂	79 94	11 14	17 20	96 101	142 140	4,44 4,74	73,7 76,9	64,0 65,5	2,7 3,0	8,6 7,4	13,5 11,5	11,2 12,2
K.G. ♂	61 62	11 12	9 9	106 94	141 142	4,07 3,74	77,6 75,1	60,8 60,7	2,7 2,9	7,5 8,5	11,7 11,3	17,3 16,6
K.B. ♂	74 90	13 11	16 14	130 115	141 135	4,48 4,18	73,5 72,0	55,0 66,3	4,5 2,5	10,5 6,7	11,9 9,3	18,1 15,2
L.H. ♂	75 85	16 17	20 22	84 95	142 142	4,59 4,47	67,5 71,0	63,8 66,6	4,2 2,9	8,0 7,2	14,1 13,4	9,9 9,9

*1 vor der Medikation

*2 nach der Medikation

Tabelle 27 :

Cefaclor 3 x 1,0 g Verträglichkeit Labor - Harnstatus und Sediment

Probanden	pH	Albumin, Keton, Nitrit, Glucose, Blut (freies Hb)	Ery (pro 10 Gesf.)	Leuko (pro 10 Gesf.)	Epithelien	Bakterien	Zylinder
	*1 *2	*1 *2	*1 *2	*1 *2	*1 *2	*1 *2	*1 *2
H.B. ♀	5,0 5,0	φ φ	5-6 -	5-6 -	einige -	einige -	φ -
L.J. ♀	7,0 7,0	φ φ	- 0	- 1-2	- einige	- φ	- φ
S.G. ♀	5,0 5,0	Alb+ Blut+	7-8 0	9-20 9-20	einige einige	einige einige	φ φ
S.R. ♀	5,0 7,0	φ Alb(+) Blut++	1-2 3-4	7-8 1-2	vielen viele	vielen φ	φ φ
F.G. ♂	5,0 5,0	φ φ	- 0	- 0	- φ	- φ	- φ
K.G. ♂	7,0 5,0	φ φ	0 -	5-6 -	einige -	einige -	φ -
K.B. ♂	7,0 5,0	Blut(+) φ	- 0	- 0	- φ	- φ	- φ
I.H. ♂	5,0 5,0	φ φ	- -	- -	- -	- -	- -

*1 vor der Medikation

*2 nach der Medikation

Tabelle 28 :

Vergleich 3 x 1,0 g Cefadroxil / Cefaclor (mg/l)

		I. Tag	IV. Tag	VIII. Tag
Cefadroxil	0'	<0,3	7,1	6,9
	y _{max}	27,5	33,2	35,5
	8 h	2,2	2,4	2,2

Cefaclor	0'	<0,3	1,4	1,5
	y _{max}	28,7	31,5	29,3
	8 h	<0,3	<0,3	<0,3

<0,3 = Diese Werte liegen unter der unteren Nachweisgrenze (0,3 mg/l) ;
zur Berechnung der Mittelwerte wurde die Hälfte des Wertes
(0,15 mg/l) benutzt .

Nährböden	Stuhlverdünnung	untere Nachweisgrenze (Keime/g Stuhl)	dient zur Isolierung von
Sabouraud	10^{-2}	10^3	Sproßspitzen
Cetrimid	10^{-2}	10^3	Pseudomonaden
Endo-Agar	10^{-3}	10^4	Enterobacteriaceen
Enterococcosel	10^{-3}	10^4	Staphylokokken, Enterokokken
Blutplatte aerob	10^{-3}	10^4	Enterobacteriaceen, Staphylokokken Pseudomonaden, Enterokokken
Mc Conkey mit $15 \mu\text{g/ml}$ Cefadroxil	10^{-3}	10^4	cefadroxil-resistente Enterobacteriaceen
Mc Conkey mit $15 \mu\text{g/ml}$ Cefaclor	10^{-3}	10^4	cefaclor-resistente Enterobacteriaceen
Tomatensaft-Agar, aerob anaerob	10^{-6}	10^7	Lactobazillen
Blutplatte mit Colistin ($7,5 \mu\text{g/ml}$)	10^{-6}	10^7	Bacteroides Spezies
Vancomycin ($3 \mu\text{g/ml}$) anaerob	10^{-6}	10^7	Gesamtkeimzahl
Blutplatte anaerob	10^{-6}	10^7	

Tabelle 30: Synoptische Zusammenfassung der Veränderungen des Keimspektrums und der Cefadroxil-Resistenz vor, während und nach Gabe von Cefadroxil 3 x 1,0 g per os

Proband	Anzahl		Resistente Keime		Sensible Keime		Besonderes/Parallelresistenz
	Gesamt	Sproßpilze	Enterokokken	Auftreten species	Zahl/g	species	
H.B.	2x10 ⁹	2x10 ⁴	10 ⁴	2T,3T,8T	6x10 ⁴	E.coli	Cefalosporine
	3x10 ¹⁰		10 ⁵	7N,14N	4x10 ⁵	Klebs. pneum.	
L.J.	3x10 ⁷	<10 ³	10 ⁴	2T,3T,8T	5x10 ⁵	E.coli	ab Tag 1N: sensible Keime <10 ⁴ Parallelresistenz: Cefalosporin, Ampicillin, Azlocillin
	3x10 ¹⁰		10 ⁵	1N,2N,3N	2x10 ⁷	Klebs. pneum. Citrob. freund.	
S.G.	6x10 ⁸	<10 ³	10 ⁵	1T,3T,8T	5x10 ⁵	E.coli	Ampicillin, Cefalosporin
	4x10 ¹⁰	2x10 ⁵	10 ⁶	1N,2N,3N	8x10 ⁶ 3x10 ⁵	Proteus morganii Pseudomonas aerug.	
S.R.	<10 ⁷	10 ⁴	10 ⁵	2T,3T	2x10 ⁴	E.coli	Cefalosporin
	2x10 ¹⁰	10 ⁴	10 ⁶		10 ⁷		

E.G.	10^8 $\cdot$ 10^{10}	$<10^3$	10^7	3T,8T 1N,2N,7N	Citrobacter freundii Proteus morganii Enterobacter hafniae	3×10^4 $\cdot$ 10^7	E.coli	10^6 $\cdot$ 10^7	Cefalosporin, Ampicillin
K.G.	$<10^7$ $\cdot$ 2×10^{10}	$<10^3$ $\cdot$ 10^4	10^6 $\cdot$ 10^7	2T,3T,8T 3N,7N,9N	Proteus morganii Citrobacter freundii Proteus vulgaris Enterobacter cloacae	10^5 $\cdot$ 10^6	E.coli	2×10^4 $\cdot$ 8×10^6	Cefalosporin, Ampicillin
K.B.	2×10^9 $\cdot$ 2×10^{10}	10^4	10^5	ϕ	ϕ	$<10^4$	E.coli	10^5 $\cdot$ 8×10^6	—
L.H.	2×10^{10}	10^4	10^5 $\cdot$ 10^7	3T,1N,3N 8N,14N	Enterobacter cloacae Citrobacter freundii	2×10^6 $\cdot$ 4×10^6	E.coli	8×10^5 $\cdot$ 8×10^7	Cefalosporin, Ampicillin

$\cdot$, 1,5 = Tag vor Applikation
 $\cdot$ 2T, 3T etc. = Tag während der Applikation
 $\cdot$ 2N, 3N etc. = Tag nach der Applikation

Tabelle 31: Synoptische Zusammenfassung der Veränderungen des Keimspektrums und der Cefaclor-Resistenz vor, während und nach Gabe von Cefaclor 3 x 1,0 g per os

Proband	Anzahl			Resistente Keime		Sensible Keime		Besonderes Parallelresistenz
	Gesamt	Sproßpilze	Enterokokken	Auftreten	species	Zahl/g	species	
H.B.	3x10 ¹⁰	<10 ³ 10 ⁵ (C.albic.)	10 ⁵ 1,5x10 ⁷	2T 3T 5T 8T 1N,2N 3N,7N	Enterobacter hafniae Proteus morganii Citrobacter freundii Cit. fr., E.coli (3N)	1,5x10 ⁵ 1,5x10 ⁷	E.coli	Ent. haf.: Ampicillin, Cepha- Prot. morg.: Iosporine Citrobacter: Ampicillin, Azlo- E.coli (3N): cillin, Tetrazy- clin, Cephalospor- rine
L.J.	10 ⁸ 10 ⁹	<10 ³ 10 ⁶ (C.albic.)	10 ⁶ 10 ⁷	1 1T 2T	Enterobacter hafniae Enterobacter cloacae Citrobacter freundii Acinetob. anitratus	4x10 ⁵ 2x10 ⁷	E.coli Citrob. fr.	Citrobacter fr. Ampicillin Acinetob. anitr. Azlocillin Cephalosporine Citrob. fr.: Cefadroxil resist. Cefaclor sens.
S.G.	10 ⁸ 10 ¹⁰	<10 ³ 10 ⁶ (C.albic.)	<10 ⁴ 10 ⁷	5 1 1T,2T,3T 1N	Enterobacter hafniae Citrobacter freundii	4x10 ⁴ 2x10 ⁷	Citrob. fr. E.coli	Enterob. haf.: Cephalospori- ne Citrob. fr.: Ampicillin, Tetra- cyclin, Cefadroxil empfindl.
S.R.	<10 ⁷ 10 ¹⁰	<10 ³ 10 ⁴ (C.albic.)	10 ⁵ 10 ⁶	3T 3N	Proteus mirabilis Enterobacter cloacae	4x10 ⁴ 5x10 ⁵	E.coli Citrob. fr.	Prot. mir.: Ampic., Azloc., Tetrazyc., Cephalosporine Enterob. cloacae: Ampic., Cephalosporine

F.G.	3×10^7 $2,5 \times 10^{10}$	$< 10^3$ 10^5 $2,5 \times 10^7$	-5 2T 8T	Acinetobacter anitr. Proteus vulgaris Enterobacter hafniae	$1,5 \times 10^5$ 10^6	E.coli	$2,5 \times 10^4$ 3×10^8	Acinetob. anitr.: Ampic., Cefazolin Prot. vulg.: Cefadroxil, Tetracycl. Enterob. haf.: Cefazolin, Cefadroxil
K.G.	8×10^8 10^{10}	$< 10^3$ 8×10^5 4×10^7	-1 -2 2T 3T	Citrobacter freundii Proteus vulgaris E.coli, Prot. vulg. Citrob. fr.	3×10^4 $1,3 \times 10^7$	E.coli Prot. mirab.	5×10^5 2×10^7	E.coli: Cephalosporine, Azlocillin, Tetracyclin Prot. vulg.: Ampic., Cephalosporine Citrob. fr.: Cefadroxil, Cefaclor empf.
K.B.	10^8 10^9	$< 10^3$ 10^6 10^7	-5 -1 2, 1N	Citrobacter freundii Proteus vulgaris Enterobacter hafniae Enterob. cloacae Citrob. fr.	3×10^4 4×10^5	E.coli Citrob. fr.	3×10^4 5×10^5	Citrob. fr.: Ampic., Cefadroxil, Cefaclor empfindl. (-5, 1) Prot. vulg.: Ampic., Tetracycl., Cephalosporine
L.H.	$< 10^7$ 10^{10}	$< 10^3$ 10^4 (C.krucei)	-1 4T 7T	Enterobacter hafniae Enterobacter cloacae Citrobacter freundii	7×10^4 $1,5 \times 10^7$	E.coli Citrob. fr.	2×10^6 10^7	Enterob. haf.: Cefadroxil resist., Cefaclor empfindl.

-1, -5 Tag vor Applikation
2T, 3T etc. Tag während der Applikation
1N, 2N, 3N etc. Tag nach der Applikation

Tabelle 32 :

Vergleichende pharmakokinetische Daten* von Cefadroxil und Cefaclor am 1. und 8. Tag (3 x 1 g)

* Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen

	1. Tag		8. Tag	
	Cefadroxil	Cefaclor	Cefadroxil	Cefaclor
y_0 (mg/l)	$49,0 \pm 12,8$	$50,5 \pm 17,6$	$60,3 \pm 21,1$	$51,4 \pm 13,4$
$y_{\max}$ (mg/l)	$22,7 \pm 3,1$	$21,2 \pm 3,7$	$28,3 \pm 2,5$	$23,7 \pm 5,6$
$x_{\max}$ (min)	$107,1 \pm 30,9$	$62,3 \pm 20,6$	$91,9 \pm 20,1$	$71,0 \pm 26,2$
$t_{1/2\beta}$ (min)	$72,8 \pm 19,5$	$38,2 \pm 9,7$	$72,3 \pm 17,0$	$40,5 \pm 14,9$
AUC (mg/l·h)	$93,0 \pm 20,7$	$43,3 \pm 10,6$	$100,3 \pm 18,6$	$43,1 \pm 7,2$
0 - 8 h Urin-Rec. (% d. Dosis)	$101,6 \pm 22,2$	$52,4 \pm 16,8$	$98,2 \pm 27,0$	$41,6 \pm 24,8$

Tabelle 33:

Cefaclor-Wirksamkeit gegen *Hämophilus influenzae*.
Vergleich der Ergebnisse verschiedener Untersucher.

Autor	MHK ₉₀ (mg/l)	Inokulum (Keime/ml)	Stämme (Anzahl)	davon: β-Lactamase- Bildner
Sanders (103)	0,8	10 ⁶	20	5*
Bill (10)	2,0	10 ⁴	15	15
	2,0	10 ⁴	10	0
	> 128,0	10 ⁶	10	10
	> 128,0	10 ⁶	10	0
Sinai (111)	3,12	10 ⁶	64	31
Knothe (57)	4,0	5 x 10 ⁵	30	0
Braveny (13)	4,0	5 x 10 ⁴	111	11
Jones (49)	8,0	5 x 10 ⁵	100	10
Neu (87)	12,5	10 ⁵	15	5
Jorgensen (50)	16,0	10 ⁴	100	31
Fass (27)	16,0	10 ⁵ -10 ⁶	20	?

* Ampicillin resistent

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. LODE durchgeführt, der mir das Thema überlassen hat und dem ich für die bereitwillige Unterstützung und ausgezeichnete Zusammenarbeit besonders danke.

Frau Gisela DZWILLO danke ich sehr herzlich für die umfassende Mithilfe im Labor bei der Durchführung des experimentellen Teils dieser Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. P. KOEPPE für die Mitwirkung bei der Berechnung der pharmakokinetischen Daten.

Lebenslauf

Persönliche Daten: geboren am 15.10.1947 in Kappeln/Schlei
Eltern: Helga Hampel, geb. Toaspern,
Hausfrau
Prof. Dr. Gustav Hampel,
Dipl. Volkswirt

Schul Ausbildung: 1954-1958 Volksschule
Einschulung in Kappeln/Schlei, Ende 1954
Umzug nach Kiel
1958-1967 neusprachlich-naturwissen-
schaftliches Gymnasium in Kiel
1967 Abitur

Berufsausbildung: 1968-1971 Ausbildung als Schauspielerin
an der Hochschule der Künste, Abtlg. Dar-
stellende Kunst (Max-Reinhardt-Schule)
1971 Bühnenreifeprüfung

Berufstätigkeit: 1971-1978 Film- und Fernsehrollen sowie
Theaterengagements, zuletzt Staatliche
Schauspielbühnen Berlin

Studium:

WS 1975/76 Studium der Humanmedizin an
der Freien Universität Berlin
SS 77 Ärztliche Vorprüfung
SS 78 erster Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung
SS 80 zweiter Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung
Okt. und Dez. 81 dritter Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung
17.12.1981 Approbation als Arzt

Berufstätigkeit:

Jan. 82 bis Juni 84 Wissenschaftliche
Mitarbeiterin an der Klinik für Anaesthe-
siologie und operative Intensivmedizin im
Klinikum Steglitz der Freien Universität
Berlin.
Seit Ende Juni 84 wissenschaftliche Mit-
arbeiterin an der Medizinischen Klinik
und Poliklinik im Klinikum Steglitz der
Freien Universität Berlin

